- A ponte ideal entre as ciências básicas e a prática clínica
- Com os porquês dos tratamentos
- Com inúmeras ferramentas para auto-avaliação
- Indispensável para os exames de qualificação profissional e concursos

# Fisiopatologia da Doença

## Uma Introdução à Medicina Clínica

Stephen J. McPhee
William F. Ganong

LANGE

quinta edição

Mc Graw Hill

Um livro médico LANGE

# Fisiopatologia da Doença

## Uma Introdução à Medicina Clínica

quinta edição

**Stephen J. McPhee, MD**
*Professor of Medicine*
*Division of General Internal Medicine*
*Department of Medicine*
*University of California, San Francisco*

**William F. Ganong, MD**
*Jack and DeLoris Lange Professor of Physiology Emeritus*
*University of California, San Francisco*

Versão impressa
desta obra: 2007

AMGH Editora Ltda.

2011

The McGraw-Hill Companies

**Nota**

A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os autores e editores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para fornecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, em vista da possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, nem os autores, editores nem qualquer outra pessoa envolvida na preparação ou publicação deste trabalho garantem que as informações aqui contidas sejam, em todos os aspectos, exatas ou completas. Os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alterações na dose recomendada nem nas contra-indicações para o seu uso. Esta recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

**Fisiopatologia da Doença**
**Uma Introdução à Medicina Clínica**
quinta edição
ISBN: 978-85-7726-010-2

A reprodução total ou parcial deste volume por quaisquer formas ou meios, sem o consentimento escrito da editora, é ilegal e configura apropriação indevida dos direitos intelectuais e patrimoniais dos autores. Todos os direitos desta primeira edição em português estão reservados.

*Copyright* © 2007 by
McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
Prol. Paseo de la Reforma 1015 Torre A Piso 17
Col. Desarrollo Santa Fe, Delegación Álvaro Obregón
México 01376, D.F., México
*Copyright* © 2007 by
McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda.
Rua da Assembléia, 10 / 2319
20011-000 Centro Rio de Janeiro RJ

Tradução da quinta edição em inglês de
Pathophysiology of Disease
An Introduction to Clinical Medicine
ISBN: 0-07-144159-X
*Copyright* © 2006, 2003
The McGraw-Hill Companies, Inc.
*Copyright* © 1997, 1995
Appleton & Lange

*Diretor geral*
Adilson Pereira

*Supervisora de produção*
Guacira Simonelli

*Editoração eletrônica e capa*
Estúdio Castellani

*Revisão de redação*
Luciano Monteiro, Mário Élber Cunha

*Revisões tipográficas*
Ademar dos Santos, Carla Romanelli, Graça Rozentul, Jussara Luz da Hora, Solange Cunha

*Assistente editorial*
Carolina Leocadio

Este livro foi impresso em Adobe Garamond em corpo 10,5. A editora desta versão em português foi Sandra Barreto de Carvalho.

**M172f** **McPhee, Stephen J.**
**Fisiopatologia da doença [recurso eletrônico] : uma introdução à Medicina Clínica / Stephen J. McPhee, William F. Ganong. – 5. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : AMGH, 2011.**
**(Um livro médico Lange)**

**Editado também como livro impresso em 2007.**
**ISBN 978-85-63308-99-3**

**1. Medicina. 2. Clínica médica. 3. Patologia. 4. Doenças. 5. Fisiologia patológica. I. Ganong, William F. II. Título. III. Série.**

**CDU 616-092.18**

**Catalogação na publicação: Ana Paula M. Magnus – CRB 10/2052**

## TRADUÇÃO

**Carlos Henrique Cosendey** (médico)
**Geraldo Serra** (médico)
**José Eduardo Ferreira Figueiredo** (médico)
**Marcelo Cosendey** (médico)
**Maria Elisabete Costa Moreira** (bióloga)
**Patrícia Lydie Voeux** (bióloga)

## REVISÃO TÉCNICA

**João Lobato dos Santos**
*Chefe do Instituto de Patologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)*
*Professor Titular de Patologia da Faculdade de Medicina de Petrópolis*
*Professor de Patologia da Faculdade Souza Marques*

# Sumário

Autores . . . . . vii

Prefácio . . . . . ix

1. **Introdução** . . . . . 1
*William F. Ganong, MD*

2. **Doença genética** . . . . . 2
*Gregory Barsh, MD, PhD*

3. **Distúrbios do sistema imune** . . . . . 27
*Jeffrey L. Kishiyama, MD*

4. **Doenças infecciosas** . . . . . 50
*Karen C. Bloch, MD, MPH*

5. **Neoplasia** . . . . . 75
*Mark M. Moasser, MD*

6. **Distúrbios hematológicos** . . . . . 98
*J. Ben Davoren, MD, PhD*

7. **Distúrbios do sistema nervoso** . . . . . 124
*Robert O. Messing, MD*

8. **Doenças da pele** . . . . . 163
*Timothy H. McCalmont, MD*

9. **Doença pulmonar** . . . . . 187
*Thomas J. Prendergast, MD e Stephen J. Ruoss, MD*

10. **Distúrbios cardiovasculares: doenças do coração** . . . . . 221
*Fred M. Kusumoto, MD*

11. **Distúrbios cardiovasculares: doença vascular** . . . . . 256
*William F. Ganong, MD*

12. **Distúrbios da medula supra-renal** . . . . . 279
*Stephen J. McPhee, MD*

13. **Doença gastrintestinal** . . . . . 289
*Nigel W. Bunnett, PhD e Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD*

14. **Doença hepática** . . . . . 332
*Tung T. Nguyen, MD e Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD*

15. **Distúrbios do pâncreas exócrino** . . . . . 367
*Stephen J. McPhee, MD*

16. **Doença renal** . . . . . 389
*Joachim H. Ix, MD e Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD*

**17. Distúrbios das paratireóides e do metabolismo do cálcio . . . . . 411**
*Dolores M. Shoback, MD e Deborah E. Sellmeyer, MD*

**18. Distúrbios do pâncreas endócrino . . . . . 437**
*Janet L. Funk, MD*

**19. Distúrbios do hipotálamo e da hipófise . . . . . 463**
*Tobias Else, MD, Gary D. Hammer, MD, PhD e Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD*

**20. Doenças da tireóide . . . . . 484**
*Douglas C. Bauer, MD e Stephen J. McPhee, MD*

**21. Distúrbios do córtex supra-renal . . . . . 503**
*Stephen J. McPhee, MD*

**22. Distúrbios do trato reprodutivo feminino . . . . . 533**
*Karen J. Purcell, MD, PhD, Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD e Robert N. Taylor, MD, PhD*

**23. Distúrbios do trato reprodutivo masculino . . . . . 557**
*Stephen J. McPhee, MD*

**24. Doenças reumáticas inflamatórias . . . . . 578**
*Allan C. Gelber, MD, MPH, PhD e Antony Rosen, MB, ChB, BSc*

**25. Respostas dos estudos de casos . . . . . 590**
*Eva M. Aagaard, MD e Jonathan D. Fuchs, MD, MPH*

Índice . . . . . 621

# Autores


Eva M. Aagaard, MD
Assistant Clinical Professor, Division of General Internal Medicine, University of California, San Francisco, California
aagaard@itsa.ucsf.edu
*Capítulo 25: Respostas dos estudos de casos*

Gregory Barsh, MD, PhD
Professor of Pediatrics and Genetics; Associate Investigator, Howard Hughes Medical Institute, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
gbarsh@cmgm.stanford.edu
*Capítulo 2: Doença genética*

Douglas C. Bauer, MD
Associate Professor of Medicine, Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, California
Dbauer@psg.ucsf.edu
*Capítulo 20: Doenças da tireóide*

Karen C. Bloch, MD, MPH
Assistant Professor, Infectious Diseases and Preventive Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; St. Thomas Hospital of Infectious Diseases, Nashville, Tennessee
Kbloch@stthomas.org
*Capítulo 4: Doenças infecciosas*

Nigel W. Bunnett, PhD
Professor, Department of Surgery, University of California, San Francisco, California
ngelb@itsa.ucsf.edu
*Capítulo 13: Doença gastrintestinal*

J. Ben Davoren, MD, PhD
Associate Clinical Professor of Medicine and Director, Clinical Informatics, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California
Ben.davoren@med.va.gov
*Capítulo 6: Distúrbios hematológicos*

Tobias Else, MD
Departments of Internal Medicine and Endocrinology and Metabolism, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
telse@umich.edu
*Capítulo 19: Distúrbios do hipotálamo e da hipófise*

Jonathan D. Fuchs, MD, MPH
Clinical Instructor, Department of Medicine, University of California, San Francisco; Director, Vaccine Studies, HIV Research Section, San Francisco Department of Public Health, San Francisco, California
jonathan.fuchs@sfdph.org
*Capítulo 25: Respostas dos estudos de casos*

Janet L. Funk, MD
Assistant Professor of Clinical Medicine, Department of Medicine, University of Arizona, Tucson, Arizona
Jfunk@u.arizona.edu
*Capítulo 18: Distúrbios do pâncreas endócrino*

William F. Ganong, MD
Jack and DeLoris Lange Professor of Physiology Emeritus, University of California, San Francisco, California
wfganong@aol.com
*Capítulo 1: Introdução;*
*Capítulo 11: Distúrbios cardiovasculares: doença vascular*

Allan C. Gelber, MD, MPH, PhD
Associate Professor of Medicine, Division of Rheumatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
agelber@jhmi.edu
*Capítulo 24: Doenças reumáticas inflamatórias*

Gary D. Hammer, MD, PhD
Assistant Professor, Internal Medicine and Physiology, Endocrinology and Metabolism, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
ghammer@umich.edu
*Capítulo 19: Distúrbios do hipotálamo e da hipófise*

Joachim H. Ix, MD
Fellow, Division of Nephrology, Department of Medicine, University of California, San Francisco, California
Joachim.Ix@med.va.gov
*Capítulo 16: Doença renal*

Jeffrey L. Kishiyama, MD
Assistant Clinical Professor of Medicine, Division of Allergy/Immunology, Department of Medicine, University of California, San Francisco, California
Jkish@itsa.ucsf.edu
*Capítulo 3: Distúrbios do sistema imune*

Fred M. Kusumoto, MD
Director of Electrophysiology and Pacing, Senior Associate Consultant, Division of Cardiovascular Disease, Department of Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida
Kusumoto.Fred@mayo.edu
*Capítulo 10: Distúrbios cardiovasculares: doenças do coração*

Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD
Professor of Physiology and Medicine, University of California, San Francisco, California
vrl@itsa.ucsf.edu
*Capítulo 13: Doença gastrintestinal;*
*Capítulo 14: Doença hepática;*
*Capítulo 16: Doença renal;*
*Capítulo 19: Distúrbios do hipotálamo e da hipófise;*
*Capítulo 22: Distúrbios do trato reprodutivo feminino*

Timothy H. McCalmont, MD
Associate Clinical Professor of Pathology and Dermatology, University of California, San Francisco; Co-Director, UCSF Dermatopathology Service, University of California, San Francisco, California; Mount Zion Hospital, San Francisco, California
Mccalmo@itsa.ucsf.edu
*Capítulo 8: Doenças da pele*

Stephen J. McPhee, MD
Professor of Medicine, Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco, California
smcphee@medicine.ucsf.edu
*Capítulo 12: Distúrbios da medula supra-renal;*
*Capítulo 15: Distúrbios do pâncreas exócrino;*
*Capítulo 20: Doenças da tireóide;*
*Capítulo 21: Distúrbios do córtex supra-renal;*
*Capítulo 23: Distúrbios do trato reprodutivo masculino*

Robert O. Messing, MD
Professor of Neurology, University of California, San Francisco, California; Associate Director, Ernest Gallo Clinical and Research Center, Emeryville, California
romes@itsa.ucsf.edu
*Capítulo 7: Distúrbios do sistema nervoso*

Mark M. Moasser, MD
Associate Clinical Professor of Medicine, UCSF Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, California
mmoasser@medicine.ucsf.edu
*Capítulo 5: Neoplasia*

Tung T. Nguyen, MD
Associate Clinical Professor of Medicine, Division of General Internal Medicine, University of California, San Francisco, California
tung@itsa.ucsf.edu
*Capítulo 14: Doença hepática*

Thomas J. Prendergast, MD
Associate Professor of Medicine and Anesthesiology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire
thomas.j.prendergast@hitchcock.org
*Capítulo 9: Doença pulmonar*

Karen J. Purcell, MD, PhD
Department of Reproductive Endocrinology and Infertility, University of California, San Francisco, California
cjpurcell@pol.net
*Capítulo 22: Distúrbios do trato reprodutivo feminino*

Antony Rosen, MB, ChB, BSc(Hons)
Professor of Medicine; Co-Director, Division of Rheumatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Arosen@jhmi.edu
*Capítulo 24: Doenças reumáticas inflamatórias*

Stephen J. Ruoss, MD
Associate Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Stanford University Medical Center, Stanford, California
ruoss@stanford.edu
*Capítulo 9: Doença pulmonar*

Deborah E. Sellmeyer, MD
Assistant Professor of Medicine in Residence, University of California, San Francisco, California
DSellmeyer@psg.ucsf.edu
*Capítulo 17: Distúrbios das paratireóides e do metabolismo do cálcio*

Dolores M. Shoback, MD
Staff Physician, San Francisco Department of Veterans Affairs Medical Center; Professor of Medicine, University of California, San Francisco, California
dolores@itsa.ucsf.edu
*Capítulo 17: Distúrbios das paratireóides e do metabolismo do cálcio*

Robert N. Taylor, MD, PhD
Professor, Obstetrics and Gynecology, University of California, San Francisco, California
taylorr@obgyn.ucsf.edu
*Capítulo 22: Distúrbios do trato reprodutivo feminino*

# Prefácio

Um dos objetivos do Dr. Jack Lange no final da vida era acrescentar um texto de fisiopatologia à série Lange de livros básicos e únicos de medicina clínica, que teve um grande efeito sobre a educação da ciência da saúde em todo o mundo. Este livro é o resultado, sendo que, até sua morte em 1999, o Dr. Lange era um de seus editores. A finalidade deste livro é delineada no capítulo de introdução (Cap. 1) — apresentar os estudantes à clínica geral ao rever a base fisiológica dos sintomas e sinais de várias doenças comuns.

O livro mostrou-se útil como um texto para o curso de introdução à clínica médica nas escolas de medicina e se popularizou nas escolas de enfermagem e em programas de saúde correlatos. Ele será valioso para os estudantes nos primeiros anos de medicina por ressaltar a relevância clínica de seus cursos de ciências básicas. Também será valioso para estudantes engajados em trabalhos de clínica médica e cirurgia e para médicos em consultórios como um resumo atualizado da fisiologia relevante e uma fonte de referências. Os médicos (tanto clínicos quanto especialistas que fornecem cuidados gerais) o acharão útil como um livro revigorante destinado a atualizar seu conhecimento dos mecanismos subjacentes às doenças. Enfermeiras e outros profissionais da saúde acharão que seu formato conciso e amplo espectro facilitam a compreensão da gênese das principais doenças.

*Fisiopatologia da Doença* já foi traduzido para o espanhol, italiano, chinês e japonês, e as traduções para o grego e turco estão em andamento.

Na preparação desta quinta edição, os editores e autores revisaram todo o livro. Foram feitas muitas revisões para melhorar a clareza e atualizar as informações. As referências também foram atualizadas, com ênfase nas revisões mais importantes. O item Auto-avaliação, série de perguntas de revisão do tema, continua a figurar em todos os capítulos. Cada capítulo termina com uma série de casos clínicos. Isto proporciona aos estudantes uma oportunidade para testar sua compreensão da fisiopatologia de cada doença clínica discutida e para aplicar seu conhecimento a situações clínicas individualizadas. A análise detalhada dos casos aparece no Cap. 25.

Com a publicação desta quinta edição, os editores querem estender seu agradecimento especial aos colaboradores, estudantes e colegas que ofereceram comentários e críticas valiosas. Também somos gratos a Mary McCoy por seu excelente trabalho de edição.

*San Francisco, Califórnia*
*Novembro 2005*

*Stephen J. McPhee, MD*
*William F. Ganong, MD*

# Introdução

1

*William F. Ganong, MD*

*Um homem não pode tornar-se um cirurgião competente sem o conhecimento pleno da anatomia e fisiologia humanas, sendo que o médico sem embasamento em fisiologia e química nunca será capaz de adquirir a concepção exata da doença, praticando um tipo de farmácia a esmo, golpeando uma vez a doença e outra o paciente, sem ele mesmo saber quem é quem.*

*Sir William Osler (1849 a 1919)*

Osler expressa particularmente bem a relação entre as ciências básicas e a clínica médica no aforismo acima citado. Na realidade, desde a idade média, os médicos prudentes e outros preocupados com o doente e com seu cuidado imaginavam que a doença é, em um sentido real, a fisiologia desorganizada. Alguma coisa (p. ex., uma mutação em um gene ou invasão por uma bactéria) deflagra a doença, sendo que o organismo reage com respostas moleculares, celulares e sistêmicas, que são os sinais e sintomas da doença. Por conseguinte, com o conhecimento da estrutura e função normais vêm a capacidade de compreender a doença para idealizar o tratamento racional. Além disso, certamente, a relação entre a fisiologia e a doença é uma rua de mão dupla. Com freqüência, as doenças são "experimentos da natureza" que revelam mecanismos previamente desconhecidos ou não-apreciados, sendo que sua investigação em indivíduos normais avança o conhecimento biomédico fundamental. Portanto, é importante que os estudantes compreendam a estrutura e função normais e apliquem esse conhecimento à doença.

A finalidade deste livro é a de prover os estudantes com uma introdução à medicina clínica e uma maneira de raciocinar a respeito da doença. Para cada sistema no organismo, os autores fizeram um breve resumo da estrutura e função relevantes, seguido por uma análise dos sinais e sintomas de algumas doenças comuns relacionadas com o sistema. Várias áreas temáticas que rigorosamente não são sistemas também são abordadas (p. ex., neoplasia e doença infecciosa), mas a mesma conduta também é empregada nestes casos. Em geral, o diagnóstico e o tratamento são deixados para cursos de estudo posteriores mais detalhados. Não é feita nenhuma tentativa de ser amplo ou completo. A finalidade é introduzir os estudantes à doença como manifestação da função desordenada e começar a fazer com que eles pensem a base fisiopatológica da doença.

# Doença genética

2

*Gregory Barsh, MD, PhD*

Os mecanismos de disfunção celular e tecidual nas doenças genéticas são tão variados quanto os órgãos que elas afetam. Em parte, esses mecanismos são similares àqueles que acontecem em distúrbios não-hereditários. Por exemplo, uma fratura decorrente da densidade óssea diminuída na osteoporose cura, em grande parte, da mesma maneira que aquela causada por um gene do colágeno defeituoso na osteogênese imperfeita, sendo que a resposta à aterosclerose coronária na maioria dos indivíduos não depende de se eles herdaram um receptor de LDL defeituoso. Dessa maneira, os princípios fisiopatológicos que diferenciam a doença genética focalizam-se não tanto sobre o sistema orgânico afetado, mas sobre os mecanismos de mutação, herança e vias moleculares do genótipo para o fenótipo.

Este capítulo começa com uma discussão da terminologia empregada para descrever as condições herdadas, a prevalência da doença genética e alguns princípios básicos e considerações na genética clínica. Os termos importantes e as palavras-chave empregadas por todo o capítulo são definidos no Quadro 2.1.

Em seguida, discute-se um grupo de distúrbios causados por mutações nos genes do colágeno (*i. e.*, **osteogênese imperfeita**). Embora a osteogênese imperfeita seja freqüentemente considerada uma entidade isolada, diferentes mutações e diferentes genes sujeitos à mutação levam a um amplo espectro de fenótipos clínicos. Os diferentes tipos de osteogênese imperfeita exibem padrões típicos da herança autossômica dominante ou autossômica recessiva e constituem, portanto, exemplos das chamadas **condições mendelianas**. Para mostrar como os fatores ambientais podem influenciar a relação entre o genótipo e o fenótipo, discuto outra condição mendeliana, a **fenilcetonúria**. Isto serve como um paradigma para os programas de triagem neonatal e tratamento da doença genética. Demonstrou-se que diversas patologias genéticas dependem não somente do gene a ser herdado, mas também do fenótipo ou sexo dos pais. Como exemplo de uma condição que exibe herança não-tradicional, discute-se a **síndrome do retardamento mental associado ao X frágil**. Esta síndrome não apenas é a causa herdada mais comum de retardamento mental, como também ilustra como os diferentes tipos de mutações podem explicar o fenômeno perplexo da **antecipação genética**, onde a gravidade de uma síndrome mendeliana parece progredir a cada geração da herança. Outro grupo de distúrbios que depende do fenótipo e do sexo dos pais consiste naqueles que afetam o genoma mitocondrial. Como exemplos, são considerados a **neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON)** e a **epilepsia mioclônica com fibras vermelhas esfarrapadas (MERRF)**. Estes ilustram os princípios da herança mitocondrial e sua fisiopatologia. A **aneuploidia** é discutida como um dos tipos mais comuns de doença genética humana que não afeta a estrutura do DNA, mas, em vez disso, modifica o conteúdo cromossomial normal por célula. O exemplo que é considerado, a **síndrome de Down**, teve um impacto importante sobre a medicina reprodutiva e tomada de decisão reprodutiva, servindo para ilustrar os princípios gerais que se aplicam a muitas condições aneuploidais. Por fim, considero como o Projeto Genoma Humano está melhorando nossa compreensão da fisiopatologia para muitas doenças. Com o término da seqüência do genoma humano e o rápido acúmulo da variação da seqüência a partir de diferentes populações humanas, estão à disposição as perspectivas para identificar os componentes genéticos de qualquer fenótipo humano.

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS ÚNICOS DAS DOENÇAS GENÉTICAS

Embora os fenótipos das doenças genéticas sejam diversos, suas etiologias não o são. A causa primária de qualquer doença genética é uma alteração na seqüência ou conteúdo celular do DNA, que, por fim, modifica a expressão genética. Muitas doenças genéticas são causadas por uma alteração na seqüência de DNA, o que modifica a síntese de um produto genético isolado. No entanto, algumas doenças genéticas são provocadas por (1) rearranjos cromossomiais que resultam em deleção ou duplicação de um grupo de genes rigorosamente ligados ou (2) anormalidades durante a mitose ou meiose que resultam em um número de cromossomos anormal por célula. Na maioria das doenças genéticas, cada célula em um indivíduo afetado carrega o gene ou genes mutados em conseqüência de sua herança através de um óvulo ou espermatozóide (**gameta**) mutante. No entanto, a mutação do gameta pode ter se originado durante seu desenvolvimento, em cujo caso as células somáticas dos pais não carregam a mutação e se diz que o indivíduo afetado possui uma "nova mutação". Além disso, algumas mutações podem surgir durante a embriogênese inicial, em cujo caso os tecidos do indivíduo acometido contêm uma mistura, ou **mosaico**, de células mutantes e não-mutantes. Dependendo do tempo de embriogênese e do tipo de célula em que se origina a nova mutação, um indivíduo pode portar a mutação em algumas de suas células germinativas, mas não em todas (**mosaicismo de linhagem germinativa**), em algumas de suas células somáticas, mas não em todas (**mosaicismo somático**), ou ambos.

É valioso começar com uma breve revisão dos termos que são comumente empregados na discussão da doença genética com os pacientes e suas famílias. Embora os genes fossem reconhecidos e estudados muito tempo antes que a estrutura do DNA fosse conhecida, tornou-se uso comum considerar um **gene** como um segmento curto do DNA, geralmente, mas nem sempre, com < 100.000 pares de bases (pb) de comprimento, que codifica um produto (geralmente produtiva) responsável por um traço mensurável. O comprimento do DNA é tipicamente medido em pares de base, pares de quilobase (kb) ou pares de megabase (Mb); os cromossomos variam em comprimento, desde aproximadamente 46 Mb a 245 Mb. O ***locus*** é o local onde um determinado gene se localiza em seu

***Quadro 2.1*** Glossário de termos e palavras-chave

| Termo | Definição |
|---|---|
| Acrocêntrico | Refere-se à localização terminal do centrômero nos cromossomos 13, 14, 15, 21 e 22, que contêm o chamado DNA satélite em seus braços curtos, que codificam os genes do RNA ribossomal. |
| Acúmulo de substrato | Um mecanismo patogenético em que a deficiência de uma determinada enzima causa a doença, porque o substrato daquela enzima se acumula no tecido ou sangue. |
| Adaptação | A probabilidade de que um indivíduo que carrega um determinado alelo mutante venha a produzir progenia que também comporte o alelo. |
| Amórfico | Refere-se às mutações que resultam em uma perda completa da função. |
| Aneuploidia | Um termo geral usado para indicar qualquer complemento cromossomial desequilibrado. |
| Antecipação genética | Um fenômeno clínico em que o fenótipo observado nos indivíduos portadores de um gene deletério parece mais grave nas gerações sucessivas. As possíveis explicações incluem a tendência de determinação ou um mecanismo mutacional de múltiplas fases, como a expansão de repetições tríplices. |
| Antimórfico | Refere-se às mutações que, quando presentes na forma heterozigota oposta a um alelo não-mutante, resultarão em um fenótipo similar à homozigosidade para alelos com perda de função. |
| Autossômico | Localizado nos cromossomos 1 a 22 em lugar do X ou Y. |
| Célula germinativa primordial | O grupo de células existentes no início do desenvolvimento que prosseguem para originar os gametas. |
| Compensação de dosagem | Mecanismo pelo qual uma diferença na dosagem genética entre duas células é equalizada. Para as células XX, a expressão diminuída de um dos dois cromossomos X resulta em uma concentração do produto genético semelhante a uma célula XY. |
| Deficiência de produto final | Um mecanismo patológico em que a ausência ou redução no produto de uma determinada reação enzimática leva à doença. |
| Desequilíbrio de ligação | Uma condição em que determinadas combinações de alelos intimamente ligados estão presentes em uma população em freqüências não previstas por suas freqüências individuais. |
| Dictióteno | O final da prófase durante a meiose I feminina em que os oócitos fetais são parados antes da ovulação. |
| Dominante | Um padrão de herança ou mecanismo de ação do gene em que os efeitos de um alelo variante podem ser observados na presença de um alelo não-mutante. |
| Dominante negativo | Um tipo de mecanismo fisiopatológico que acontece quando um alelo mutante interfere com a função normal do produto do gene não-mutante. |
| Dosagem genética | O princípio de que a quantidade do produto expresso para um determinado gene é proporcional a um número de cópias de genes presentes por célula. |
| Efeito fundador | Uma das possíveis explicações para uma freqüência inesperadamente alta de um gene deletério em uma população. Se a população foi fundada por um pequeno grupo ancestral, pode ter, ao acaso, contido um grande número de portadores para o gene deletério. |
| Epigenética | Refere-se a um efeito fenotípico que não depende do genótipo. A metilação do DNA que ocorre durante a gametogênese pode afetar a expressão genética nas células zigóticas, mas o padrão de metilação também pode ser revertido nas gerações subseqüentes e, assim, não afeta o genótipo. |
| Expressividade | A extensão em que um genótipo mutante afeta o fenótipo; uma medida quantitativa de um estado patológico que pode variar de branda a grave, mas nunca está totalmente ausente. |
| Gameta | O ovo ou espermatozóide que representam uma contribuição reprodutiva potencial para a próxima geração. Os gametas que sofreram meiose e assim contêm metade do número normal de cromossomos encontrados nas células zigóticas. |
| Haplotipo | Um conjunto de alelos intimamente ligados que não são facilmente separados por recombinação; com freqüência, refere-se a alterações da seqüência de DNA, como os polimorfismos no comprimento do fragmento de restrição. |
| Hemizigoto | Um termo que se refere à presença de apenas um alelo em um *locus*, quer porque o outro alelo é deletado, quer porque ele normalmente não está presente, por exemplo, genes ligados ao X nos homens. |
| Heterocromatina | Uma das duas formas alternativas de material cromossomial (o outro é a eucromatina) em que o DNA cromossomial está ligado a proteínas e condensado. A heterocromatina se mostra altamente condensada e, em geral, não contém genes que sejam ativamente transcritos. |
| Heterogenicidade alélica | A situação em que múltiplos alelos em um único locus podem produzir um ou mais fenótipos patológicos. |
| Heterogenicidade de *locus* | Uma situação em que mutações de diferentes genes produzem fenótipos similares ou idênticos. Também referido como heterogenicidade genética. |

*(continua)*

***Quadro 2.1*** Glossário de termos e palavras-chave (continuação)

| Termo | Definição |
|---|---|
| Heterogenicidade fenotípica | A situação que se obtém quando as mutações de um único gene produz múltiplos fenótipos diferentes. |
| Heteroplasmia | A mistura de moléculas de DNAmt mutantes e não-mutantes em uma única célula. |
| Heterozigoto | Que possui dois alelos diferentes no mesmo *locus*. |
| Hipermórfico | Refere-se a uma mutação que apresenta um efeito similar ao aumento do número de cópias do gene normal por célula. |
| Hipomórfico | Refere-se a uma mutação que reduz, mas não elimina, a atividade de um determinado produto genético. |
| Homozigotos | Possui dois alelos idênticos no mesmo *locus*. |
| Ilha CpG | Um segmento do DNA que contém uma densidade relativamente alta de dinucleotídios 5¢-CG-3¢. Estes segmentos são freqüentemente desmetilados e se localizam próximo a genes ubiquamente expressos. |
| Impressão | Mais comumente, o processo pelo qual a expressão de um gene depende de se ele é transmitido através de um gameta feminino ou masculino. |
| Mendeliano | Uma forma de herança que obedece às leis de Mendel, isto é, autossômica dominante, autossômica recessiva, dominante ligado ao X ou recessivo ligado ao X. |
| Monossomia | Uma redução nas células zigóticas de dois para um no número de cópias para um determinado segmento cromossomial ou cromossomo. |
| Mosaicismo | Uma situação em que uma alteração genética está presente em algumas células, mas não em todas, de um único indivíduo. No mosaicismo da linha germinativa ou gonadal, a alteração está presente nas células germinativas, mas não nas células somáticas. No mosaicismo somático, a alteração genética está presente em algumas células somáticas, mas não em todas (e, em geral, não está presente nas células germinativas). |
| Não-disjunção | Falha de dois cromossomos homólogos em se separar, ou desunir, na metáfase da meiose I, ou a falha de duas cromátides-irmãs em se separar na metáfase da meiose II ou mitose. |
| Neomórfico | Refere-se a uma mutação que confere uma nova função para seu produto genético e, por conseguinte, resulta em um fenótipo distinto de uma alteração na dosagem genética. |
| Penetrância | Em um único indivíduo de um genótipo variante, a penetrância é um fenômeno qualitativo, do tipo tudo ou nada, com relação a se critérios fenotípicos definidos estão presentes ou não. Em uma população, a penetrância reduzida refere-se à probabilidade de que um indivíduo de um genótipo variante não possa ser reconhecido de acordo com os mesmos critérios fenotípicos. |
| Pós-zigótico | Um evento mutacional que ocorre depois da fertilização e que comumente origina o mosaicismo. |
| Pré-mutação | Uma alteração genética que não resulta em um fenótipo por si mesma, mas que apresenta alta probabilidade de desenvolver uma segunda alteração — uma mutação plena — que provoca um fenótipo. |
| Recessivo | Um padrão de herança ou mecanismo de ação genética em que um determinado alelo mutante causa um fenótipo apenas na ausência de um alelo não-mutante. Dessa maneira, para condições autossômicas, o fenótipo variante ou de doença manifesta-se quando duas cópias do alelo mutante estão presentes. Para as patologias ligadas ao X, o fenótipo variante ou de doença manifesta-se nas células, tecidos ou indivíduos em que o alelo não-mutante está inativado (uma mulher heterozigota) ou inexiste (um homem hemizigoto). |
| Repetição tríplice | Uma seqüência de três nucleotídios que é repetida em série muitas vezes — (XYZ)n. As alterações no comprimento desses tipos simples de repetições (dinucleotídio e, também, tetranucleotídio) ocorrem com freqüência muito maior que outros tipos de mutações; no entanto, a alteração no comprimento das repetições de trinucleotídios constitui a base molecular para vários distúrbios herdáveis. |
| RFLP | Polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição — um tipo de variação alélica baseada no DNA na qual diferentes alelos em um locus único são reconhecidos e seguidos através de genealogias baseadas no tamanho de um fragmento de restrição. O locus é definido pelo segmento de DNA que origina o fragmento de restrição; os alelos diferentes são, em geral (mas nem sempre), causados por uma única alteração na seqüência do DNA que cria ou abole um local de clivagem enzimática de restrição. |
| SNP | Polimorfismo de nucleotídio único — o tipo mais comum de variação genética. Existem aproximadamente 1 milhão de SNP no genoma humano. Muitas não afetam a estrutura da proteína, porém podem servir como marcadores valiosos para determinar o efeito da variação genética sobre doenças e distúrbios complexos e comuns, como o diabetes, cardiopatia, hipertensão e obesidade. |
| Tendência de determinação | A situação em que os indivíduos ou famílias em um estudo genético não são representativos da população geral por causa da maneira pela qual são identificados. |

*(continua)*

***Quadro 2.1*** Glossário de termos e palavras-chave (continuação)

| Termo | Definição |
|---|---|
| Translocação robertsoniana | Um tipo de translocação em que dois cromossomos acrocêntricos são fundidos com um único centrômero funcional. Um portador de uma translocação robertsoniana com 45 cromossomos apresenta uma quantidade normal de material cromossomial e é dito como sendo euplóide. |
| Trissomia | Uma situação anormal em que existem três, em lugar de duas, cópias de um segmento cromossomial ou cromossomo por célula. |
| Vantagem heterozigota | Uma maneira para explicar uma freqüência inesperadamente alta de uma mutação herdada em uma determinada população. Durante a evolução recente, postulou-se que os portadores (i. e., heterozigotos) tiveram uma maior adaptação que os indivíduos não-mutantes homozigotos. |

cromossomo. A seqüência de DNA de um gene quase sempre mostra discretas diferenças quando muitos indivíduos não-correlatos são comparados, sendo que as seqüências variantes são descritas como **alelos**. Uma **mutação** é um evento bioquímico, como a mudança, deleção ou inserção de um nucleotídio que produziu um novo alelo. Muitas alterações na seqüência do DNA de um gene, como aquelas dentro de introns ou na terceira posição "wobble" (pareamento) dos códons para determinados aminoácidos, não afetam a estrutura ou expressão do produto genético; portanto, embora todas as mutações resultem em um fenótipo biológico bioquímico ou molecular (*i. e.*, uma alteração no DNA), apenas algumas delas resultam em um fenótipo clinicamente anormal. A palavra **polimorfismo** denota um alelo que está presente em 1% ou mais da população. No nível bioquímico, os alelos polimórficos podem ser reconhecidos por seu efeito sobre o tamanho de um fragmento de restrição (**polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição [RFLP]**), o comprimento de uma região curta do DNA, mas altamente repetitiva (um **polimorfismo de comprimento de seqüência simples [SSLP]**) ou um **polimorfismo de nucleotídio único (SNP)**. Em contrapartida, no nível clínico, os alelos polimórficos são reconhecidos por seu efeito sobre um fenótipo, como o tipo HLA ou cor do cabelo. Para um gene autossômico (aqueles que se localizam nos cromossomos 1 a 22, carregados em duas cópias por célula), os indivíduos portadores de cópias idênticas são **homozigotos**, enquanto os indivíduos cujas cópias diferem entre si são **heterozigotos**. Estes termos — homozigoto e heterozigoto — podem aplicar-se à seqüência de DNA, ao produto protéico ou ao fenótipo clínico. Em outras palavras, um indivíduo pode ser heterozigoto para um SNP que não modifica o produto protéico, heterozigoto para uma deleção que provoca uma doença genética ou heterozigoto para uma alteração na seqüência do DNA que causa uma mudança na estrutura protéica, mas não provoca doença. Por exemplo, no sistema HLA, existe um *locus*, vários genes e múltiplos alelos polimórficos para cada gene, diferenciados por sua capacidade de estimular uma resposta imune única no tecido transplantado. Como existem tantos alelos polimórficos, muitos indivíduos são heterozigotos.

Esta discussão ajuda a ilustrar o uso da palavra **fenótipo**, que se refere simplesmente a qualquer característica que possa ser medida, com o tipo de mensuração dependendo da carac-

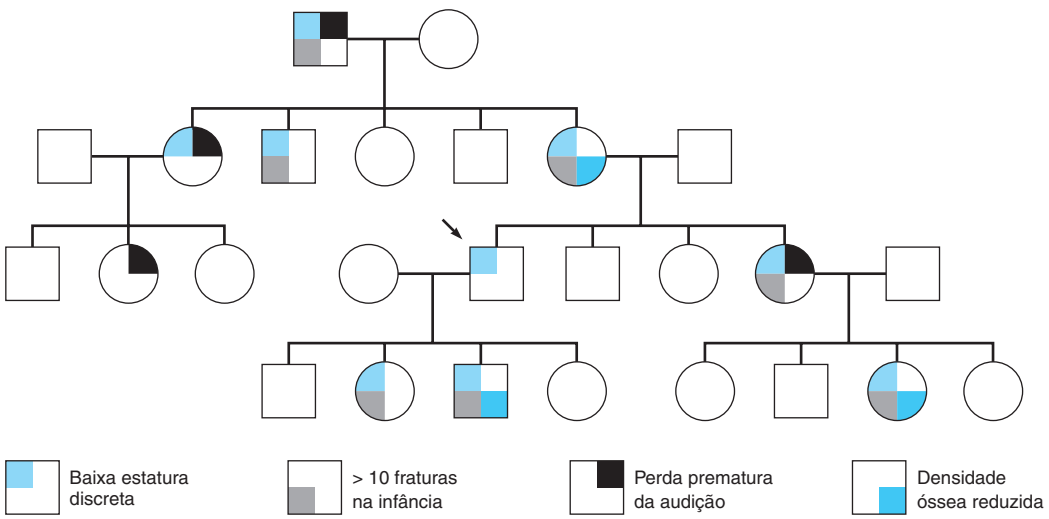



***Fig. 2.1*** Penetrância e expressividade na osteogênese imperfeita do tipo I. Nesta genealogia esquemática da condição autossômica dominante da osteogênese imperfeita do tipo I, quase todos os indivíduos acometidos exibem características fenotípicas que variam em intensidade (expressividade variável). Conforme demonstrado, a osteogênese imperfeita do tipo I é totalmente penetrante, porque todo indivíduo que transmite a mutação é fenotipicamente acometido em algum grau. Contudo, quando a baixa estatura discreta no indivíduo indicado pela seta foi considerada como sendo uma variante normal, então a condição teria sido não-penetrante neste indivíduo. Dessa maneira, neste exemplo, os julgamentos sobre penetrância ou não-penetrância dependem dos critérios para a estatura normal e anormal.

terística. A cor do cabelo é um fenótipo prontamente aparente para um observador casual, enquanto os RFLP, SSLP e SNP são fenótipos biológicos moleculares que somente podem ser detectados com um exame laboratorial.

## PENETRÂNCIA E EXPRESSIVIDADE

Um dos mais importantes princípios da genética humana é que dois indivíduos com o mesmo gene mutado podem exibir fenótipos diferentes. Por exemplo, na condição autossômica dominante chamada osteogênese imperfeita do tipo I, podem ocorrer genealogias em que existe um avô e um neto acometidos, ainda que o pai portador obrigatório seja assintomático (Fig. 2.1). Diante de um conjunto de critérios definidos, o reconhecimento da condição em indivíduos conhecidos por portar o gene mutado é descrito como **penetrância**. Em outras palavras, se 7 entre 10 indivíduos com mais de 40 anos com a mutação da osteogênese imperfeita do tipo I apresentam uma imagem de densidade óssea anormal, diz-se que a condição tem penetrância de 70% por aquele critério. A penetrância pode variar tanto com a idade quanto de acordo com o conjunto de critérios que está sendo empregado; por exemplo, a osteogênese imperfeita do tipo I pode ter penetrância de 90% com 40 anos de idade quando a conclusão se baseia em uma imagem de densidade óssea em conjunto com os exames laboratoriais para a síntese de colágeno anormal. A **penetrância reduzida** ou a **penetrância dependente da idade** constituem um aspecto comum das condições herdadas de modo dominante que possuem uma **adaptação** relativamente grande (a extensão em que os indivíduos portadores de um alelo mutante produzem a prole em relação aos indivíduos que não comportam um alelo mutante); a doença de Huntington e a doença do rim policístico são exemplos.

Embora a presença de um gene mutado possa ser observada em muitos indivíduos, seus fenótipos ainda podem ser diferentes. Por exemplo, as escleras azuis e a baixa estatura podem ser as únicas manifestações da osteogênese imperfeita do tipo I em um determinado indivíduo, enquanto um parente que comporta uma mutação idêntica pode estar confinado a uma cadeira de rodas em conseqüência de múltiplas fraturas e deformidades. A mutação é penetrante em ambos os indivíduos, mas seus efeitos variam, um fenômeno referido como **expressividade variável**. A penetrância reduzida e a expressividade variável ocorrem em indivíduos correlatos que carregam o mesmo alelo mutado; por conseguinte, as diferenças fenotípicas entre esses indivíduos devem decorrer dos efeitos de outros genes "modificadores", das interações ambientais ou do acaso.

## MECANISMOS DE MUTAÇÃO E PADRÕES DE HERANÇA

As mutações podem ser caracterizadas por sua natureza molecular — deleção, inserção, substituição de nucleotídio — ou por seus efeitos sobre o produto genético (*i. e.*, nenhum efeito [neutro], perda completa da função [mutação amorfa], perda parcial da função [mutação hipomórfica], ganho da função [mutação hipermórfica], ou aquisição de uma nova propriedade [mutação neomórfica]). Com freqüência, os geneticistas que estudam organismos experimentais utilizam deleções específicas para garantir que um alelo mutado provoque uma perda de função, mas os geneticistas humanos fundamentam-se nos estudos bioquímicos ou de cultura celular. As mutações amórficas e hipomórficas são, provavelmente, o tipo mais freqüente de mutação na doença genética humana, porque existem muitas maneiras de interferir com a função de uma proteína.

Para genes autossômicos, a diferença fundamental entre as heranças dominante e recessiva é que, com a herança dominante, o estado patológico ou traço a ser medido fica evidente quando uma cópia do alelo modificado e uma do alelo normal estão presentes. Com a herança recessiva, duas cópias do alelo mutado devem estar presentes para que o traço ou estado patológico fique evidente. No entanto, para os genes que se situam no cromossomo X, a situação é um pouco diferente, pois as mulheres possuem dois cromossomos X e os homens apenas um. A herança dominante ligada ao X ocorre quando uma cópia de um gene mutante provoca o fenótipo da doença (nos homens e mulheres); a herança recessiva ligada ao X acontece quando duas cópias de um gene mutante causam o fenótipo da doença (nas mulheres). Como, no entanto, muitas mutações são amórficas ou hipomórficas, uma cópia de um alelo mutante ligado ao X nos homens não é "equilibrado" com um alelo não-mutante, como aconteceria nas mulheres; portanto, na herança recessiva ligada ao X, uma cópia de um alelo mutante é suficiente para produzir um fenótipo de doença nos homens, uma situação referida como **hemizigosidade**.

### Herança recessiva e mutações com perda de função

Conforme mencionado, muitas mutações recessivas devem-se à perda da função do produto genético, que pode acontecer a partir de várias causas diferentes, inclusive a falha do gene a ser transcrito ou traduzido e a falha do produto genético traduzido em funcionar adequadamente. Existem dois princípios gerais que devem ser lembrados quando se considera as mutações com perda de função. Em primeiro lugar, como a expressão a partir do alelo não-mutante geralmente não se modifica (*i. e.*, não existe **compensação de dosagem**), a expressão do gene em um portador heterozigoto de um alelo com perda de função é reduzida em 50% do normal. Em segundo lugar, para a maioria das vias bioquímicas, uma redução de 50% na concentração da enzima não é suficiente para produzir um estado patológico. Desta maneira, muitas doenças decorrentes de deficiências enzimáticas, como a fenilcetonúria (Quadro 2.2), são herdadas de um modo recessivo.

### Herança dominante e mutações com perda de função

Se 50% de um determinado produto não são suficientes para que a célula ou tecido funcionem normalmente, então uma mutação com perda de função neste gene produz um fenótipo herdado de forma dominante. Estas mutações freqüentemente acontecem em proteínas estruturais; um exemplo é a osteogênese imperfeita do tipo I, que é considerada em detalhes mais adiante. Muitos fenótipos herdados de forma dominante são, na realidade, **semidominantes**, o que significa que um indivíduo portador de duas cópias do alelo mutante é afetado de forma mais grave que alguém que carrega um mutante e uma cópia normal. No entanto, para muitas condições herdadas de maneira dominante, os indivíduos mutantes homozigotos raramente são observados. Por exemplo, a herança da acondroplasia, a causa genética mais comum da estatura muito baixa, é em geral descrita como autossômica dominante. No entanto, os raros cruzamentos entre dois indivíduos afetados apresentam uma probabilidade de 25% de produzir a prole com duas

***Quadro 2.2*** Fenótipo, herança e prevalência de distúrbios genéticos selecionados

| Distúrbio | Fenótipo | Mecanismo genético | Incidência |
|---|---|---|---|
| Síndrome de Down | Retardamento mental e do crescimento, características dismórficas, anomalias dos órgãos internos | Desequilíbrio cromossomial; causado pela trissomia do 21 | ≈ 1:800; risco aumentado com a idade materna avançada |
| Retardamento mental associado ao X frágil | Retardamento mental, aspectos faciais característicos, testículos grandes | Ligado ao X; a expansão progressiva do DNA instável causa a falha em expressar o gene que codifica a proteína de ligação do RNA | ≈ 1:1.500 homens; pode manifestar-se nas mulheres; mecanismo de múltiplas etapas |
| Anemia falciforme | Crises dolorosas recorrentes, suscetibilidade aumentada às infecções | Autossômica recessiva; causada por uma única mutação sem sentido na beta-globina | ≈ 1:400 negros |
| Fibrose cística | Infecções pulmonares recorrentes, insuficiência pancreática exócrina, infertilidade | Autossômico recessivo; causada por múltiplas mutações de perda de função em um canal de cloreto | ≈ 1:2.000 brancos; muito rara em asiáticos |
| Neuropatia óptica hereditária de Leber | Cegueira aguda ou subaguda, miopatia ou neurodegeneração ocasional | Mutação da cadeia de transporte de elétrons codificada pelo DNAmt | ≈ 1:50.000 a 1:10.000 |
| Epilepsia mioclônica com fibras vermelhas esfarrapadas | Contratura periódica descontrolada, fraqueza muscular | Mutação do RNAt mitocondrial em DNAmt | ≈ 1:100.000 a 1:50.000 |
| Neurofibromatose | Múltiplas manchas café-com-leite, neurofibromas, suscetibilidade tumoral aumentada | Autossômico dominante; causada por múltiplas mutações com perda de função em uma molécula de sinalização | ≈ 1:3.000; ≈ 50% são mutações novas |
| Distrofia muscular de Duchenne | Fraqueza e degeneração muscular | Recessivo ligado ao X; causada por múltiplas mutações com perda de função na proteína muscular | ≈ 1:3.000 homens; ≈ 33% são mutações novas |
| Osteogênese imperfeita | Suscetibilidade aumentada a fraturas, fragilidade do tecido conjuntivo, escleróticas azuis | Fenotipica e geneticamente heterogêneas | ≈ 1:10.000 |
| Fenilcetonúria | Retardamento mental e atraso do crescimento | Autossômico recessivo; causada por múltiplas mutações com perda de função na fenilalanina hidroxilase | ≈ 1:10.000 |

cópias do gene mutante. Isto resulta em acondroplasia homozigota, uma patologia que é muito grave e em geral fatal no período perinatal; assim, a acondroplasia exibe herança semidominante. A doença de Huntington, uma doença neurológica herdada de maneira dominante, é a única patologia humana conhecida em que o fenótipo mutante homozigoto é idêntico ao fenótipo mutante heterozigoto (por vezes referido como um "dominante verdadeiro").

### Ação genética negativa dominante

Um tipo especial de mecanismo fisiopatológico, referido como negativo dominante, ocorre freqüentemente nas doenças genéticas humanas, o qual envolve as proteínas que formam complexos oligoméricos ou poliméricos. Nesses distúrbios, o alelo mutante origina uma proteína estruturalmente anormal que interfere com a função do alelo normal. Observe que qualquer lesão molecular (*i. e.*, deleção, sem sentido, sentido incorreto ou junção) pode produzir um alelo com perda de função. No entanto, apenas as lesões moleculares que fornecem um produto protéico (*i. e.*, mutações por junção, sentido incorreto ou sem sentido) podem resultar em um alelo negativo dominante. A osteogênese imperfeita do tipo II, descrita mais adiante, é um exemplo de uma mutação negativa dominante.

Embora os termos "dominante" e "recessivo" sejam ocasionalmente utilizados para descrever as mutações específicas, a própria alteração na seqüência do DNA não pode ser, falando estritamente, dominante ou recessiva. Os termos são, em lugar disto, apropriados para o efeito de uma mutação sobre um traço particular. Por conseguinte, ao caracterizar uma determinada mutação como "recessiva", estamos nos referindo ao efeito da mutação sobre o traço que está sendo estudado.

## A PREVALÊNCIA DA DOENÇA GENÉTICA

O genoma humano contém cerca de 30.000 genes, mas apenas aproximadamente 5.000 distúrbios genéticos isolados são reconhecidos por causar uma doença humana. Ao considerar as possíveis explicações para esta disparidade, parece provável que as mutações de muitos genes isolados são letais em uma fase muito precoce no desenvolvimento e, desta maneira, não são clinicamente evidentes, enquanto mutações em outros genes não causam um fenótipo facilmente identificável. A freqüência global da doença atribuível aos defeitos em genes isolados (*i. e.*, distúrbios mendelianos) é de aproximadamente 1% da população geral. No entanto, como muitas condições genéticas são herdadas de maneira recessiva e como a freqüência para novas mutações é relativamente alta (cerca de

1 em $10^7$ – $10^8$/pb/geração), estima-se que todo indivíduo na população é um portador heterozigoto para os alelos de 5 a 10 genes que seriam deletérios quando homozigotos.

O Quadro 2.2 lista os principais sintomas, mecanismos genéticos e prevalência das doenças consideradas neste capítulo, bem como de várias outras. As condições mais comuns, como a neurofibromatose, fibrose cística e síndrome do retardamento mental associado ao X frágil, serão encontradas em algum momento pela maioria dos profissionais de saúde, independente de seu campo de interesse. As outras condições, como a doença de Huntington e a deficiência de adenosina deaminase, embora de interesse intelectual e fisiopatológico, não são prováveis de ser observadas por muitos profissionais.

Muitas patologias comuns, como a aterosclerose e o câncer de mama, que não mostram padrões de herança estritamente mendeliana, exibem um componente genético evidente a partir da agregação familial ou de estudos em gêmeos. Em geral, estas condições são descritas como **multifatoriais**, o que significa que os efeitos de um ou mais genes mutados e as diferenças ambientais contribuem, sem exceção, para a probabilidade de que um determinado indivíduo venha a manifestar o fenótipo.

## QUESTÕES EM GENÉTICA CLÍNICA

Muitos pacientes com doença genética apresentam-se durante o início da infância com sintomas que, por fim, originam um diagnóstico, como a síndrome do retardamento mental associado ao X frágil ou síndrome de Down. As principais questões clínicas na apresentação são chegar ao diagnóstico correto e aconselhar o paciente e a família em relação à história natural e prognóstico da patologia. É importante avaliar a probabilidade de que a mesma condição venha a ocorrer novamente na família e determinar se ela pode ser diagnosticada no período pré-natal. Estas questões são o tema do aconselhamento genético por geneticistas médicos e conselheiros genéticos.

Compreender a fisiopatologia das doenças genéticas que interferem com vias metabólicas específicas — os chamados erros inatos do metabolismo — levou a tratamentos eficazes para patologias selecionadas, como a fenilcetonúria, doença da urina em xarope de bordo e homocistinúria. Muitas destas doenças são raras, mas estão em andamento esforços para desenvolver tratamentos para distúrbios comuns de um único gene, como a distrofia muscular de Duchenne, fibrose cística e hemofilia. Algumas formas de terapia são direcionadas para repor a proteína mutante, enquanto outras são dirigidas para melhorar seus efeitos.

### AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Defina gene,* locus*, alelo, mutação, heterozigosidade, hemizigosidade, polimorfismo e fenótipo.*
2. *Como é possível que dois indivíduos com o mesmo gene mutado apresentem diferenças na gravidade de um fenótipo anormal?*
3. *Explique a diferença fisiopatológica entre mutações que agem através da perda da função e aquelas que agem através da ação genética negativa dominante.*

# FISIOPATOLOGIA DE DOENÇAS GENÉTICAS SELECIONADAS

## OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

A osteogênese imperfeita é uma condição herdada de maneira mendeliana, que ilustra muitos princípios da genética humana. É um grupo heterogêneo e pleiotrópico de distúrbios caracterizados por uma tendência no sentido da fragilidade do osso. Os avanços na última década demonstram que quase todos os casos são causados por uma mutação dos genes *COL1A1* ou *COL1A2*, que codificam as subunidades do colágeno do tipo 1, proα1(I) e proα2(I), respectivamente. Mais de 100 alelos mutantes diferentes foram descritos para a osteogênese imperfeita; as relações entre diferentes alterações na seqüência do DNA e o tipo de doença (correlações genótipo-fenótipo) ilustram diversos princípios fisiopatológicos na genética humana.

### Manifestações clínicas

As características clínicas e genéticas da osteogênese imperfeita são resumidas no Quadro 2.3, nos quais o momento e a gravidade das fraturas, achados radiológicos, presença de manifestações clínicas adicionais e história familiar são usados para discriminar entre quatro subtipos distintos. Todas as formas de osteogênese imperfeita caracterizam-se por suscetibilidade aumentada às fraturas ("ossos quebradiços"), mas existe considerável heterogenicidade fenotípica, mesmo em subtipos individuais. Os indivíduos com osteogênese imperfeita do tipo I ou do tipo IV apresentam-se no início da infância com uma ou algumas fraturas dos ossos longos em resposta ao trauma mínimo ou à ausência de trauma; as radiografias revelam discreta osteopenia, pouca ou nenhuma deformidade óssea e, com freqüência, evidência de fraturas subclínicas anteriores. No entanto, a maioria dos indivíduos com osteogênese imperfeita do tipo I ou do tipo IV não exibe fraturas *in utero*. As osteogêneses imperfeitas dos tipos I e IV são diferenciadas pela gravidade (menos no tipo I que no tipo IV) e pela coloração da esclera, que indica a espessura desse tecido e a deposição do colágeno do tipo I. Os indivíduos com osteogênese imperfeita do tipo I apresentam escleras azuis, enquanto as escleras daqueles com o tipo IV são normais ou ligeiramente acinzentadas. No tipo I, o número típico de fraturas durante a infância é de 10 a 20; a incidência de fratura diminui depois da puberdade, sendo que os aspectos principais na vida adulta são a estatura baixa discreta, uma tendência no sentido da perda auditiva por condução e, ocasionalmente, dentinogênese imperfeita. Os indivíduos com a osteogênese imperfeita do tipo IV geralmente experimentam mais fraturas que aqueles com o tipo I e exibem estatura baixa significativa causada por uma combinação de deformidades dos ossos longos e espinhais, mas, com freqüência, são capazes de caminhar de maneira independente. Cerca de 25% dos casos de osteogênese imperfeita dos tipos I ou IV representam novas mutações; no restante, a história e o exame de outros membros da família revelam achados compatíveis com a herança autossômica dominante.

A osteogênese imperfeita do tipo II apresenta-se ao nascimento ou antes dele (diagnosticada na ultra-sonografia pré-natal) com múltiplas fraturas, deformidades ósseas, fragilidade aumentada do tecido conjuntivo não-ósseo e escleras azuis e, em geral, resulta em morte na fase de lactente. Dois achados

***Quadro 2.3*** Subtipos clínicos e moleculares da osteogênese imperfeita

| Tipo | Fenótipo | Genética | Fisiopatologia molecular |
|---|---|---|---|
| Tipo I | **Brando:** baixa estatura, fraturas pós-natais, pouca ou nenhuma deformidade, escleras azuis, perda auditiva prematura | Autossômica dominante | Mutação com perda de função na cadeia pró-α 1 (I) resultando em quantidade diminuída de mRNA; a qualidade do colágeno é normal; a quantidade é reduzida em duas vezes |
| Tipo II | **Letal perinatal:** fraturas pré-natais graves, formação óssea anormal, deformidades graves, escleras azuis, fragilidade do tecido conjuntivo | Esporádica (autossômica dominante) | Mutação estrutural na cadeia pró-α 1 (I) ou pró-α 2 (I) que possui efeito brando sobre a montagem do heterotrímero; a qualidade do colágeno é muito anormal; a quantidade freqüentemente também está reduzida |
| Tipo III | **Progressiva deformante:** fraturas pré-natais, as deformidades geralmente estão presentes no nascimento, estatura muito baixa, geralmente não deambula, escleras azuis, perda da audição | Autossômica dominante[1] | Mutação estrutural na cadeia pró-α 1 (I) ou pró-α 2 (I) que apresenta efeito discreto sobre a montagem do heterotrímero; a qualidade do colágeno está gravemente comprometida; a quantidade pode ser normal |
| Tipo IV | **Deformante com escleras normais:** fraturas pós-natais, deformidades brandas a moderadas, perda auditiva prematura, escleras normais ou acinzentadas, dentinogênese imperfeita | Autossômica dominante | Mutação estrutural na cadeia pró-α 2 (I) ou, com menor freqüência, pró-α 1 (I) que tem pouco ou nenhum efeito sobre a montagem do heterotrímero; a qualidade do colágeno geralmente é anormal; a quantidade pode ser normal |

[1]Autossômica recessiva em raros casos.

radiológicos típicos são a presença de "ilhas" isoladas de mineralização no crânio (ossos vormianos) e uma aparência em rosário das costelas. Quase todos os casos de osteogênese imperfeita do tipo II representam uma nova mutação dominante, sendo que não há história familiar. Em geral, a morte resulta a partir das dificuldades respiratórias.

A osteogênese imperfeita do tipo III apresenta-se ao nascimento ou na fase de lactente com deformidades ósseas progressivas, múltiplas fraturas e escleras azuis. Ela é intermediária na gravidade entre os tipos II e IV; a maioria dos indivíduos acometidos precisará de múltiplas cirurgias corretivas e perde a capacidade de deambular no início da infância. Diferente das outras formas de osteogênese imperfeita, que quase sempre se devem às mutações que agem de maneira dominante, o tipo III pode ser herdado de um modo dominante ou (raramente) recessivo. A partir de uma perspectiva bioquímica e molecular, a osteogênese imperfeita do tipo III é a forma menos bem compreendida.

Embora diferentes subtipos de osteogênese imperfeita possam ser freqüentemente distinguidos do ponto de vista bioquímico, a classificação apresentada no Quadro 2.3 é clínica em lugar de molecular, sendo que os fenótipos da doença para cada subtipo mostram um espectro de gravidades que se sobrepõem entre si. Por exemplo, alguns indivíduos diagnosticados com a osteogênese imperfeita do tipo II com base na presença de deformidades ósseas graves *in utero* sobreviverão por muitos anos e, assim, irão se sobrepor ao tipo III. De maneira semelhante, alguns indivíduos com osteogênese imperfeita do tipo IV apresentam fraturas *in utero* e desenvolvem deformidades que levam à perda da deambulação. Diferenciar esta apresentação da osteogênese imperfeita do tipo III pode ser possível apenas se outros membros acometidos da família exibirem uma evolução mais branda.

Os subtipos adicionais da osteogênese imperfeita foram sugeridos para indivíduos que não se encaixam nos tipos I a IV, sendo que existem distúrbios adicionais associados aos aspectos congênitos que geralmente não são considerados como sendo a osteogênese imperfeita "clássica". Em alguns casos, as mutações dos genes do colágeno do tipo I foram excluídas como causas potenciais desses distúrbios adicionais. No entanto, a conduta para a classificação clínica mostrada no Quadro 2.3 é valiosa para a maioria dos indivíduos acometidos na predição da evolução e do padrão de herança da doença. A classificação também serve como uma importante estrutura, dentro da qual se correlacionam as anormalidades moleculares com os fenótipos da doença.

## Fisiopatologia

A osteogênese imperfeita é uma doença do colágeno do tipo I, que constitui a principal proteína extracelular no organismo. É o principal colágeno na derme, nas cápsulas de tecido conjuntivo da maioria dos órgãos e nas camadas adventícias vasculares e GI, sendo o único colágeno no osso. Uma fibrila de colágeno do tipo I madura é uma estrutura rígida que contém múltiplas moléculas de colágeno do tipo I agrupadas em um arranjo escalonado e estabilizado por ligações cruzadas covalentes intermoleculares. Cada molécula de colágeno do tipo I madura contém duas cadeias α 1 e uma cadeia α 2, codificadas pelos genes *COL1A1* e *COL1A2*, respectivamente (Fig. 2.2). Os genes *COL1A1* e *COL1A2* possuem 51 e 52 exons, respectivamente, dos quais os exons 6 a 49 codificam todo o domínio de toda hélice tríplice. As cadeias α1 e α2 são sintetizadas como precursores maiores com extensões "pró-peptídios" dos terminais amino e carboxila, reúnem-se entre si dentro da célula e, por fim, são secretadas como uma molécula de pró-colágeno do tipo I heterotrimérica. Durante o agrupamento intracelular, as três cadeias enrolam-se entre si em uma hélice tríplice, que é estabilizada pelas interações intercadeias entre os resíduos hidroxiprolina e carbonila adjacentes. Existe uma relação dinâmica entre a ação pós-translacional da prolil-hidroxilase e agrupamento da hélice tríplice, que começa na extremidade do terminal carboxila da molécula. Os níveis aumentados de hidroxilação resultam em uma hélice mais estável,

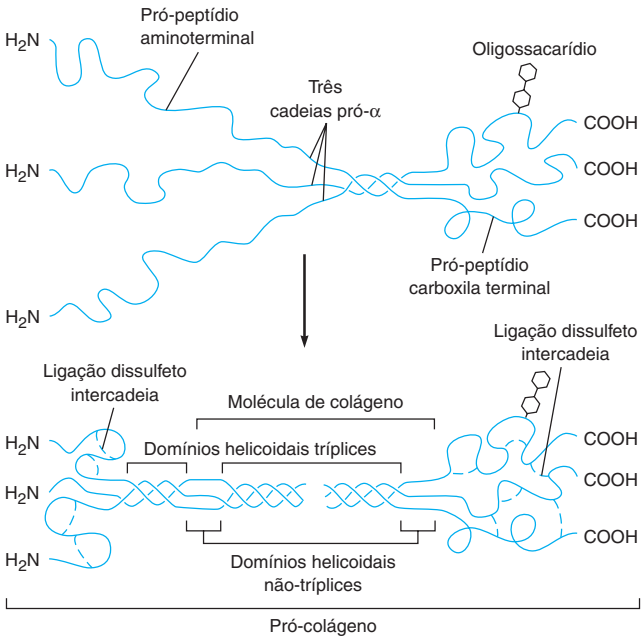



***Fig. 2.2*** Reunião molecular do pró-colágeno do tipo I. O pró-colágeno do tipo I é reunido no retículo endoplasmático a partir de três cadeias pró-α, que se associam entre si, começando nas terminações carboxila. Um importante requisito para a reunião adequada da hélice tríplice é a presença de um resíduo de glicina a cada terceira posição em cada uma das cadeias pró-α. Depois da secreção, os pró-peptídios das terminações amino e carboxila são proteoliticamente clivados, levando a uma molécula de colágeno em hélice tríplice rígida, com domínios não-hélice tríplice muito curtos em ambas as terminações. (Reproduzido, com autorização, de Alberts BA: *Molecular Biology of the Cell*, 3ª ed., Garland, 1994.)

mas a formação da hélice impede a prolil-hidroxilação adicional. A natureza da hélice tríplice faz com que a cadeia lateral de cada terceiro aminoácido aponte para dentro, sendo que as restrições estéricas permitem apenas um próton nesta posição. Desta maneira, a seqüência de aminoácidos de quase todas as cadeias de colágeno na porção da hélice tríplice é $(Gli\text{-}X\text{-}Y)_n$, onde Y é a prolina em 33% das vezes.

O defeito fundamental em muitos indivíduos com osteogênese imperfeita do tipo I é a síntese reduzida do colágeno do tipo I decorrente das mutações com perda de função no *COL1A1*. Em muitos casos, o alelo mutante *COL1A1* origina o mRNA muito reduzido (perda de função parcial) ou nenhum mRNA (perda de função completa). Como o alelo *COL1A1* não-mutante continua a produzir o mRNA em uma velocidade normal (*i. e.*, não existe compensação de dosagem), a heterozigosidade para uma mutação com perda de função completa resulta em uma redução de 50% na velocidade total de síntese do mRNA proα1(I), enquanto a heterozigosidade para uma mutação com perda parcial da função resulta em uma redução menos intensa. Uma concentração reduzida de cadeias proα1(I) limita a produção do pró-colágeno do tipo I, levando a (1) uma quantidade reduzida de colágeno do tipo I estruturalmente normal e (2) um excesso de cadeias proα2(I) não-agrupadas, que são degradadas dentro da célula (Fig. 2.3).

Existem vários defeitos moleculares potenciais responsáveis por mutações *COL1A1* na osteogênese imperfeita do tipo I, incluindo as alterações em uma região reguladora que leva à transcrição reduzida, anormalidades de junção que levam a níveis reduzidos de RNA de estado de equilíbrio, e deleção de todo o gene *COL1A1*. No entanto, em muitos casos, o defeito subjacente é a alteração de um único par de base que cria um códon de parada prematura (também conhecido como uma "**mutação sem sentido**") nos exons 6 a 49. Em um processo referido como "decaimento mediado sem sentido", os precursores do mRNA parcialmente sintetizados que carregam o códon sem sentido são reconhecidos e degradados pela célula. Com o colágeno e muitos outros genes, a produção de uma proteína truncada (como poderia ser predito a partir de uma mutação sem sentido) seria mais lesiva para a célula que não produzir nenhuma proteína. Desta maneira, o decaimento mediado sem sentido, que tem sido observado para as mutações em muitos genes de múltiplos exons diferentes, serve como um fenômeno protetor e é um importante componente da fisiopatologia genética.

Um exemplo desses princípios é evidente ao se considerar a osteogênese imperfeita do tipo II, que é causada por formas estruturalmente anormais do colágeno do tipo I e é mais grave que a osteogênese imperfeita do tipo I. As mutações na osteogênese imperfeita do tipo II podem ser causadas por defeitos quer no *COL1A1*, quer no *COL1A2* e, em geral, são alterações com sentido incorreto de um resíduo de glicina que permitem que a cadeia peptídica mutante se ligue às cadeias normais nas etapas iniciais do agrupamento trimérico (Fig. 2.3). No entanto, a formação da hélice tríplice é ineficaz, porque, com freqüência, os aminoácidos com grandes cadeias laterais são substituídos por glicina. A formação ineficaz da hélice tríplice leva à modificação pós-translacional aumentada através da prolil-hidroxilase e a uma velocidade reduzida de secreção. Estes parecem ser eventos críticos na patogenia celular da osteogênese imperfeita do tipo II, porque as substituições de glicina no sentido da extremidade da carboxila-terminal da molécula são geralmente mais graves que aquelas da extremidade aminoterminal.

Estas considerações ajudam a explicar por que a osteogênese imperfeita do tipo II é mais grave que a do tipo I e exemplificam o princípio da ação genética negativa dominante. Os efeitos da substituição de um aminoácido em uma cadeia peptídica proα1(I) são amplificados nos níveis do agrupamento da hélice tríplice e da formação de fibrila. Como toda molécula de pró-colágeno do tipo I possui duas cadeias proα1(I), apenas 25% das moléculas de pró-colágeno do tipo I conterão duas cadeias proα1(I) normais, ainda que apenas um dos dois alelos *COL1A1* esteja mutado. Além disto, como cada molécula em uma fibrila interage com várias outras, a incorporação de uma molécula anormal pode ter efeitos desproporcionalmente grandes na estrutura e integridade da fibrila.

As mutações do colágeno que provocam osteogênese imperfeita dos tipos III e IV são diversificadas e incluem substituições de glicina na porção aminoterminal da hélice tríplice do colágeno, algumas deleções internas da *COL1A1* e *COL1A2* que não comprometem significativamente a formação da hélice tríplice, e algumas alterações incomuns nas extensões fora da hélice tríplice nas terminações amino e carboxila das cadeias proα.

## Princípios genéticos

Como já foi descrito, muitos casos de osteogênese imperfeita do tipo I são causados por mutações com perda de função parcial ou completa no *COL1A1*. No entanto, em aproximadamente 33% dos indivíduos acometidos, a doença

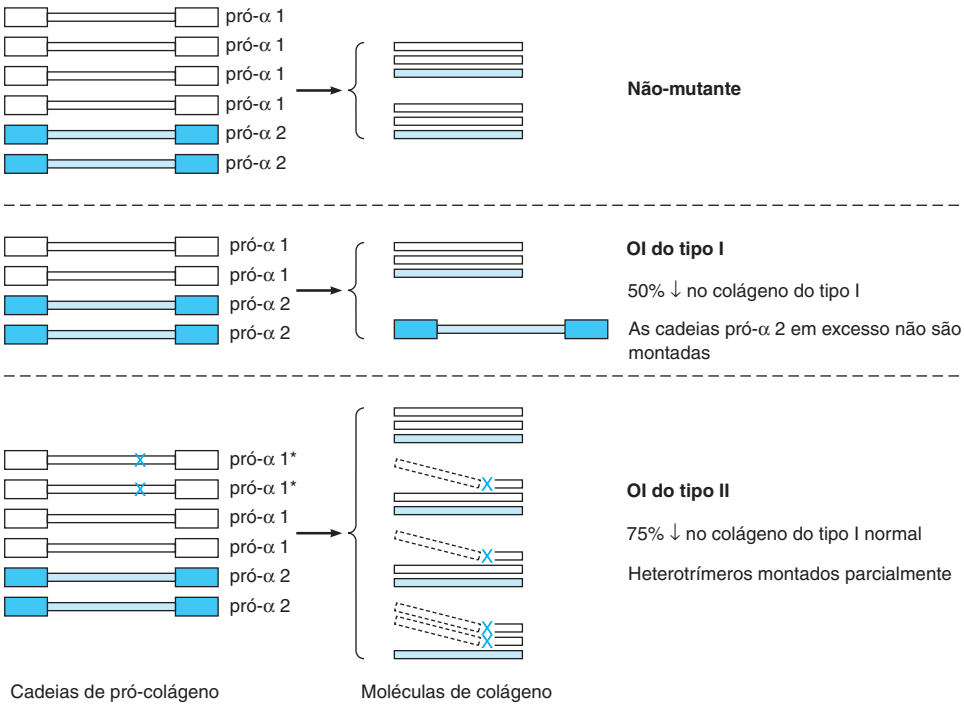



***Fig. 2.3*** Patogenia molecular da osteogênese imperfeita (OI) dos tipos I e II. O gene *COL1A1* normalmente produz duas vezes mais cadeias pró-α que o gene *COL1A2*. Portanto, nas células não-mutantes, a proporção de cadeias pró-α 1 e pró-α 2 é de 2:1, o que corresponde à proporção de cadeias α 1 e α 2 nas moléculas de colágeno intactas. Na osteogênese imperfeita do tipo I, uma mutação (X) em um dos alelos *COL1A1* (*) resulta na falha em produzir cadeias pró-α 1, levando a uma redução de 50% no número total de cadeias pró-α 1, uma redução de 50% na produção de moléculas de colágeno do tipo I intactas e um excesso de cadeias pró-α 2 não reunidas, as quais são degradadas dentro da célula. Na osteogênese imperfeita do tipo II, uma mutação em um dos alelos *COL1A1* resulta em uma alteração estrutural que bloqueia a formação da hélice tríplice e a secreção de moléculas de colágeno parcialmente montadas contendo a cadeia mutante. (Adaptado de Thompson MW *et al.: Genetics in Medicine,* 5ª ed., Saunders, 1991.)

é causada por uma nova mutação; além disso, existem muitas maneiras pelas quais as alterações na seqüência de DNA podem reduzir a expressão genética. Por conseguinte, existe uma ampla variedade de alelos mutantes (*i. e.*, **heterogenicidade alélica**), a qual representa um desafio para o desenvolvimento dos exames diagnósticos moleculares. Em uma família em que se sabe que a osteogênese imperfeita do tipo I acontece clinicamente e o probando procura um exame diagnóstico para os propósitos de planejamento reprodutivo, é possível, na maioria dos casos, usar a análise de ligação no *locus COL1A1*. Nesta conduta, diferenciamos entre os cromossomos que carregam os alelos *COL1A1* mutante e não-mutante usando os polimorfismos à base de DNA intimamente ligados, ainda que o defeito molecular etiológico não seja conhecido. Quando esta informação está estabelecida para uma determinada família, a herança do alelo mutante pode ser predita nas futuras gestações.

Para a osteogênese imperfeita dos tipos III e IV, as mutações podem acontecer no *COL1A1* ou *COL1A2* (*i. e.*, **heterogenicidade de *locus***), sendo que, nessa situação, a análise de ligação é mais difícil porque não podemos nos certificar de que o *locus* é anormal.

Para a osteogênese imperfeita dos tipos I e IV, a questão mais importante no quadro clínico freqüentemente se relaciona com a história natural da doença. Por exemplo, a tomada de decisão reprodutiva nas famílias em risco para a osteogênese imperfeita é muito influenciada pela relativa probabilidade de ter um filho que nunca andará e que precisará de várias operações ortopédicas *versus* uma criança cujos principais problemas serão algumas fraturas de ossos longos e um risco aumentado de perda auditiva por condução e sensorineural mista na infância e na vida adulta. Conforme evidenciado a partir da discussão prévia, ambos os genes mutantes diferentes e os diferentes alelos mutantes, bem como outros genes que modificam o fenótipo da osteogênese imperfeita, podem contribuir para essa **heterogenicidade fenotípica**. Quando a heterogenicidade alélica em lugar do *locus* é atuante, como na osteogênese imperfeita do tipo I, a comparação da variabilidade interfamilial com a intrafamilial permite que avaliemos a contribuição relativa dos diferentes alelos mutantes para a heterogenicidade fenotípica. Para muitas doenças genéticas, inclusive a osteogênese imperfeita do tipo I, a variabilidade intrafamilial é menor que a variabilidade interfamilial.

Na osteogênese imperfeita do tipo II, uma única cópia de alelo mutante causa o fenótipo anormal e, por conseguinte, apresenta um mecanismo de ação dominante. Embora o próprio fenótipo do tipo II nunca seja herdado, existem raras situações em que um indivíduo fenotipicamente normal possui um alelo mutante *COL1A1* entre suas células germinativas. Esses indivíduos com o chamado **mosaicismo go-**

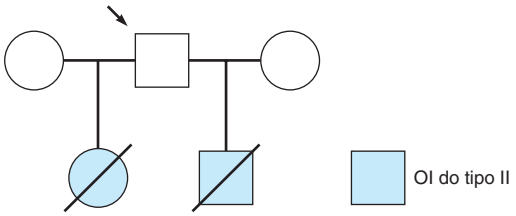



*Fig. 2.4* Mosaicismo gonadal para a osteogênese imperfeita do tipo II. Nesta genealogia idealizada, o pai fenotipicamente normal (indicado com a seta) teve dois filhos em casamentos diferentes, cada qual é acometido pela osteogênese imperfeita (OI) do tipo II autossômica dominante. A análise do pai mostrou que alguns de seus espermatozóides transportavam uma mutação *COL1A1*, indicando que a explicação para esta genealogia incomum é o mosaicismo de linhagem germinativa. (Adaptado de Cohn DH *et al.*: Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene [*COL1A1*]. Am J Hum Genet 1990;46:591.)

**nadal** podem produzir múltiplos filhos com a osteogênese imperfeita do tipo II (Fig. 2.4), um padrão de segregação que pode ser confundido com a herança recessiva. De fato, muitas outras mutações, incluindo a distrofia muscular de Duchenne, que está ligada ao X, e a neurofibromatose do tipo I, que é autossômica dominante, também mostram ocasionalmente os padrões de herança incomum explicados pelo mosaicismo gonadal.

### AUTO-AVALIAÇÃO

4. *Quando e como a osteogênese imperfeita do tipo II se apresenta? O que faz com que esses indivíduos sucumbam?*
5. *Quais são os dois achados radiológicos típicos na osteogênese imperfeita do tipo II?*
6. *Explique como o decaimento mediado por translocações sem sentido pode ajudar os indivíduos acometidos por uma doença genética.*

## FENILCETONÚRIA

A fenilcetonúria apresenta-se como um dos exemplos mais dramáticos de como a relação entre o genótipo e o fenótipo pode depender das variáveis ambientais. A fenilcetonúria foi primeiramente reconhecida como uma causa herdada de retardamento mental em 1934, sendo que as tentativas sistemáticas para tratar a patologia foram iniciadas na década de 1950. O termo "fenilcetonúria" indica os níveis elevados de fenilpiruvato e fenilacetato urinários, que acontecem quando os níveis circulantes de fenilalanina, normalmente entre 0,06 a 0,1 mmol/ℓ, elevam-se acima de 1,2 mmol/ℓ. Dessa maneira, o defeito primário na fenilcetonúria é a **hiperfenilalaninemia**, que, por si só, apresenta inúmeras causas genéticas distintas.

A fisiopatologia da fenilcetonúria ilustra vários princípios importantes na genética humana. A própria hiperfenilalaninemia é causada por **acúmulo de substrato**, o que ocorre quando a eliminação adequada de um metabólito intermediário normal falha e sua concentração se torna elevada a níveis tóxicos. Conforme descrito mais adiante, a causa mais comum de hiperfenilalaninemia é a deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase, que catalisa a conversão da fenilalanina em tirosina. Os indivíduos com mutações na fenilalanina hidroxilase geralmente não sofrem da ausência de tirosina, porque este aminoácido pode ser suprido para o organismo através de mecanismos que são independentes da fenilalanina hidroxilase. Em outras formas de fenilcetonúria, no entanto, as manifestações adicionais da doença ocorrem em conseqüência da **deficiência do produto terminal**, que acontece quando o produto a jusante de uma determinada enzima é necessário para um processo fisiológico primordial.

Uma discussão da fenilcetonúria também ajuda a ilustrar a justificativa e a aplicação de programas de triagem com base na população para a doença genética. Mais de 10 milhões de neonatos por ano são testados para a fenilcetonúria, sendo que, atualmente, o foco no tratamento mudou em diversos aspectos. Em primeiro lugar, o tratamento "bem-sucedido" da fenilcetonúria através da restrição nutricional da fenilalanina é, em geral, acompanhado por defeitos neuropsicológicos sutis, que foram identificados apenas na última década. Dessa maneira, as atuais investigações focalizam-se nas estratégias alternativas de tratamento, como a terapia dos genes somáticos, bem como nos fatores sociais e psicológicos que afetam a complacência com o tratamento nutricional. Em segundo lugar, uma geração de mulheres tratadas para a fenilcetonúria está agora tendo filhos, e o fenômeno da **fenilcetonúria materna** foi reconhecido, pelo qual a exposição *in utero* à hiperfenilalaninemia materna resulta em anormalidades congênitas, independente do genótipo fetal. O número de gestações em risco aumentou em proporção ao tratamento bem-sucedido da fenilcetonúria e representa um desafio para autoridades de saúde pública, médicos e geneticistas no futuro.

### Manifestações clínicas

A incidência de hiperfenilalaninemia varia entre as diferentes populações. Nos afro-americanos, ela é de aproximadamente 1:50.000; nos judeus iemenitas, aproximadamente 1:5.000; e na maioria das populações do norte da Europa, aproximadamente 1:10.000. O retardo de crescimento pós-natal, convulsões recorrentes, hipopigmentação e erupções cutâneas eczematosas constituem os principais aspectos fenotípicos da fenilcetonúria não-tratada. No entanto, com o advento dos amplos programas de triagem neonatal para a hiperfenilalaninemia, as principais manifestações fenotípicas da fenilcetonúria atualmente ocorrem quando o tratamento é parcial ou quando é encerrado prematuramente, durante a fase tardia da infância ou na adolescência. Nesses casos, geralmente ocorre um discreto, mas significativo declínio do QI, um conjunto de defeitos perceptuais e de desempenho específicos, e uma freqüência aumentada de problemas comportamentais e de aprendizado.

A triagem neonatal para a fenilcetonúria é realizada em uma pequena quantidade de sangue seco obtida com 24 a 72 h de vida. A partir da triagem inicial, existe aproximadamente uma incidência de 1% de resultados de teste positivos ou indeterminados, sendo que uma medição mais quantitativa da fenilalanina plasmática é então realizada antes de 2 semanas de vida. Nos neonatos que se submetem a uma segunda bateria de testes, o

diagnóstico da fenilcetonúria é, por fim, confirmado em aproximadamente 1%, proporcionando uma prevalência estimada de fenilcetonúria de 1:10.000, embora exista grande variação geográfica e étnica (ver discussão prévia). A taxa de falsos negativos dos programas de triagem neonatal para a fenilcetonúria é de aproximadamente 1:70; a fenilcetonúria nesses indivíduos geralmente não é detectada até que o decaimento do desenvolvimento e as convulsões durante a fase de lactente ou no início da infância gerem uma avaliação sistemática para um erro inato do metabolismo.

Os lactentes com diagnóstico de fenilcetonúria confirmado são em geral colocados sob um regime nutricional no qual uma fórmula semi-sintética pobre em fenilalanina pode ser combinada ao aleitamento materno regular. Este regime é ajustado empiricamente para manter uma concentração plasmática de fenilalanina a 1 mmol/$\ell$ ou abaixo disto, o que ainda é muitas vezes maior que o normal, mas similar aos níveis observados na chamada **hiperfenilalaninemia benigna** (ver discussão adiante), um diagnóstico bioquímico que não está associado à fenilcetonúria e não tem conseqüências clínicas. A fenilalanina é um aminoácido essencial e mesmo os indivíduos com fenilcetonúria devem consumir pequenas quantidades para evitar a inanição protéica e um estado catabólico. A maioria das crianças requer 25 a 50 mg/kg/dia de fenilalanina, sendo que estes requisitos são satisfeitos ao combinar os alimentos naturais com produtos comerciais destinados ao tratamento da fenilcetonúria. Quando os programas de tratamento nutricional foram primeiramente implementados, esperava-se que o risco de lesão neurológica a partir da hiperfenilalaninemia da fenilcetonúria tivesse uma janela limitada e que o tratamento poderia ser interrompido depois da infância. No entanto, atualmente, parece que mesmo a hiperfenilalaninemia branda em adultos (> 1,2 mmol/$\ell$) está associada a déficits neuropsicológicos e cognitivos; portanto, o tratamento nutricional da fenilcetonúria deverá ser provavelmente continuado em caráter definitivo.

Como um número crescente de mulheres com fenilcetonúria tratadas alcança a idade reprodutiva, ficou aparente um novo problema — a hiperfenilalaninemia fetal através da exposição intrauterina. Nesses casos, os neonatos exibem microcefalia e retardo do crescimento de início pré-natal, cardiopatia congênita e retardo grave do desenvolvimento, independente do genótipo fetal. O controle rigoroso das concentrações maternas de fenilalanina desde antes da concepção até o nascimento reduz a incidência de anormalidades fetais na fenilcetonúria materna, mas o nível plasmático de fenilalanina "seguro" para um feto em desenvolvimento é de 0,12 a 0,36 mmol/$\ell$ — muito menor que aquele considerado aceitável para as crianças ou adultos acometidos com a fenilcetonúria sob dietas restritas para a fenilalanina.

## Fisiopatologia

O destino metabólico normal da fenilalanina livre é a incorporação na proteína ou hidroxilação pela fenilalanina hidroxilase para formar tirosina (Fig. 2.5). Como a tirosina, mas não a fenilalanina, pode ser metabolizada para produzir fumarato e acetoacetato, a hidroxilação da fenilalanina pode ser vista como um meio para tornar a tirosina um aminoácido não-essencial e como um mecanismo para fornecer energia através da gliconeogênese durante os estados de inanição protéica. Nos indivíduos com mutações na fenilalanina hidroxilase, a tirosina torna-se um aminoácido essencial. Contudo, as manifestações clínicas da doença são causadas não pela ausência da tirosina (muitas pessoas recebem tirosina suficiente na dieta em qualquer caso), mas por acúmulo da fenilalanina. A transaminação da fenilalanina para formar fenilpiruvato normalmente não acontece, a menos que as concentrações circulantes excedam a 1,2 mmol/$\ell$, mas a patogenia das anormalidades do SNC na fenilcetonúria está relacionada mais com a própria fenilalanina que com seus metabólitos. Além de um efeito direto dos níveis elevados de fenilalanina sobre a produção de energia, síntese protéica e homeostasia do neurotransmissor no cérebro em desenvolvimento, a fenilalanina também pode inibir o transporte de aminoácidos neutros através da barreira hematencefálica, levando a uma deficiência seletiva de aminoácido no líquido cefalorraquidiano. Desta maneira, as manifestações neurológicas da fenilcetonúria são percebidas como decorrentes de um efeito geral do acúmulo de substrato no metabolismo cerebral. A fisiopatologia do eczema observado na fenilcetonúria parcialmente tratada ou não-tratada não é bem compreendida, mas o eczema é um aspecto comum de outros erros inatos do metabolismo, nos quais as concentrações plasmáticas de aminoácidos de cadeia ramificada estão elevadas. A hipopigmentação na fenilcetonúria é provavelmente causada por um efeito inibitório do excesso de fenilalanina sobre a produção da dopaquinona nos melanócitos, o que é uma etapa limitadora da velocidade na síntese de melanina.

Aproximadamente 90% dos lactentes com hiperfenilalaninemia persistente detectada pela triagem neonatal apresentam a fenilcetonúria típica causada por um defeito na fenilalanina hidroxilase (ver discussão adiante). Do restante, grande parte possui hiperfenilalaninemia benigna, na qual os níveis circulantes da fenilalanina estão entre 0,1 mmol/$\ell$ e 1 mmol/$\ell$. No entanto, cerca de 1% dos lactentes com hiperfenilalaninemia persistente tem defeitos no metabolismo da tetraidrobiopterina ($BH_4$), que é um co-fator estequiométrico para a reação de hidroxilação (Fig. 2.6). Infelizmente, a $BH_4$ é necessária não somente para a fenilalanina hidroxilase, mas também para a tirosina hidroxilase e triptofano hidroxilase. Os produtos destas duas últimas enzimas são neurotransmissores catecolaminérgicos e serotoninérgicos; assim, os indivíduos com defeitos no metabolismo da $BH_4$ padecem não somente da fenilcetonúria (acúmulo de substrato), mas também da ausência de importantes neurotransmissores (deficiência de produto final). Os indivíduos acometidos desenvolvem um grave distúrbio neurológico no início da infância, manifestado por hipotonia, inatividade e regressão do desenvolvimento, sendo tratados

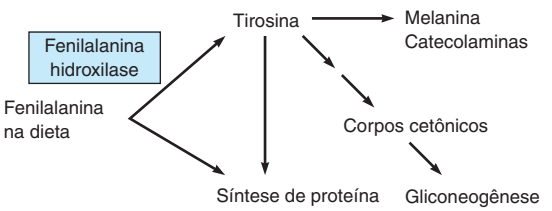



***Fig. 2.5*** Destinos metabólicos da fenilalanina. Como o catabolismo da fenilalanina deve prosseguir através da tirosina, a ausência da fenilalanina hidroxilase leva ao acúmulo de fenilalanina. A tirosina também é um precursor biossintético para a melanina e certos neurotransmissores, sendo que a ausência da fenilalanina hidroxilase faz com que a tirosina se torne um aminoácido essencial.

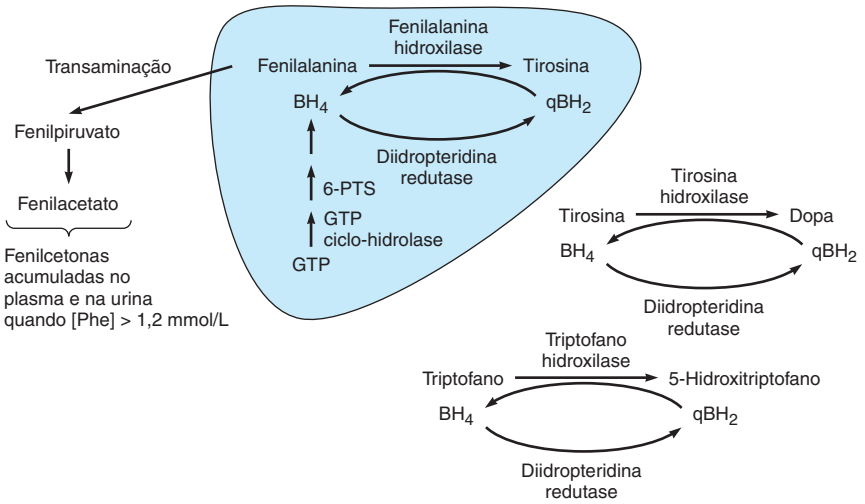



***Fig. 2.6*** Metabolismo normal e anormal da fenilalanina. A tetraidrobiopterina ($BH_4$) é um co-fator para a fenilalanina hidroxilase, tirosina hidroxilase e triptofano hidroxilase. Por conseguinte, os defeitos na biossíntese da $BH_4$ ou em seu metabolismo resultam em uma falha de todas as três reações de hidroxilação. A ausência da hidroxilação da fenilalanina possui efeitos fenotípicos por causa do acúmulo de substrato, mas a ausência de hidroxilação da tirosina ou do triptofano possui efeitos fenotípicos em conseqüência da deficiência do produto final. (6-PTS, 6-piruvoiltetraidrobiopterina sintetase; $qBH_2$, quininóide diidrobiopterin.)

não somente com restrição nutricional de fenilalanina, como também com suplementação nutricional com $BH_4$, dopa e 5-hidroxitriptofano.

## Princípios genéticos

A fenilcetonúria é uma das várias condições mendelianas que apresentam uma incidência relativamente alta, com as outras sendo a fibrose cística, distrofia muscular de Duchenne, neurofibromatose do tipo I e anemia falciforme (Quadro 2.2). Estas condições não compartilham um aspecto único; algumas são recessivas, algumas dominantes, outras autossômicas e ou ligadas ao X, sendo que umas são letais no início da infância, mas outras apresentam efeito muito pequeno sobre a reprodução (e transmissão de genes mutantes para as gerações subseqüentes). De fato, a incidência de uma condição mendeliana é determinada por um equilíbrio dos fatores, incluindo a freqüência em que ocorrem novas mutações e a probabilidade de que um indivíduo que carregue uma mutação venha a transmiti-la para sua prole. A última característica — a probabilidade, comparada com a população geral, de transmitir os genes de alguém para a próxima geração — é chamada de **adaptação**. A adaptação reduzida exibida por muitas condições genéticas, como a distrofia muscular de Duchenne ou a neurofibromatose tipo I, é balanceada por uma **nova taxa de mutação** apreciável, de modo que a incidência da condição permanece constante em sucessivas gerações.

Para as condições recessivas, como a fenilcetonúria ou anemia falciforme (ou condições recessivas ligadas ao X, como a distrofia muscular de Duchenne), outro fator que pode influenciar a incidência da doença é se os portadores heterozigotos experimentam vantagem ou desvantagem seletiva em comparação com os indivíduos não-mutantes homozigotos. Por exemplo, acredita-se que a incidência relativamente alta de anemia falciforme na África Ocidental se deve, em parte, à **vantagem heterozigota**, conferindo resistência à malária. Um fator final que pode contribuir para a alta incidência de uma doença mendeliana é o **efeito fundador**, que acontece quando uma população gerada por um pequeno número de ancestrais apresenta, ao acaso, uma alta freqüência de um gene recessivo deletério. Um fenômeno relacionado é a **tendência genética** que se refere à tendência das freqüências genéticas para flutuar ao acaso dentro de uma população durante muitas gerações. O grau de flutuação é máximo em populações muito pequenas; dessa maneira, um efeito fundador e a tendência genética podem atuar juntos para produzir grandes alterações na incidência das doenças mendelianas, principalmente em pequenas populações erguidas por um pequeno número de ancestrais.

No caso da fenilcetonúria, a adaptação dos indivíduos acometidos foi muito baixa até recentemente, sendo que novas mutações são excessivamente raras; no entanto, os exames de genética populacional fornecem evidência tanto para um efeito fundador quanto para a vantagem heterozigota.

A fenilcetonúria também é representativa de uma classe de patologias mendelianas para a qual estão em andamento esforços para desenvolver a terapia genética, como a hemofilia e a deficiência de orintina transcarbamoilase. Uma compreensão completa da fisiopatologia dessas condições é um pré-requisito importante para desenvolver os tratamentos. Cada uma dessas condições é causada pela perda da função para uma enzima expressa especificamente no fígado; portanto, as tentativas para fornecer um gene normal para os indivíduos acometidos focalizaram-se em estratégias para expressar o gene nos hepatócitos. No entanto, como é o caso para a hiperfenilalaninemia benigna, os indivíduos com níveis muito baixos de atividade enzimática são clinicamente normais, e, por conseguinte, a terapia genética bem-sucedida poderia ser realizada ao expressar o gene-alvo em apenas uma pequena proporção de células hepáticas.

## AUTO-AVALIAÇÃO

7. *Quais são os defeitos primários na fenilcetonúria?*
8. *Por que a modificação nutricional é um tratamento menos satisfatório dessa condição?*
9. *Explique como as estratégias do tratamento nutricional para os erros inatos do metabolismo dependem de se a fisiopatologia é causada por acúmulo de substrato ou deficiência de produto final.*
10. *Explique o fenômeno da fenilcetonúria materna.*

## SÍNDROME DO RETARDAMENTO MENTAL ASSOCIADO AO X FRÁGIL

A síndrome do retardamento mental associado ao X frágil produz uma combinação dos aspectos fenotípicos que afetam o SNC, os testículos e o esqueleto craniano. Estes aspectos foram reconhecidos como uma entidade clínica distinta há mais de 50 anos. Um exame laboratorial para a síndrome foi desenvolvido durante a década de 1970, quando foi reconhecido que muitos indivíduos acometidos exibem uma anormalidade citogenética do cromossomo X: a falha da região entre as faixas Xq27 e Xq28 em se condensar na metáfase. Em lugar disso, essa região aparece no microscópio como uma fina constrição, a qual está sujeita à ruptura durante a preparação, o que contribui para a designação "X frágil". Os avanços na última década ajudaram a explicar tanto a presença do local frágil, quanto o padrão único de herança exibido pela síndrome. Em alguns aspectos, a síndrome do retardamento mental associado ao X frágil é similar a outras condições genéticas causadas por mutações ligadas ao X. Os homens acometidos são mais gravemente prejudicados que as mulheres acometidas, sendo que a condição nunca é transmitida de pai para filho. No entanto, a síndrome quebra as regras de transmissão mendeliana, pelo fato de que pelo menos 20% dos homens portadores não manifestam seus sinais. As filhas desses homens não-penetrantes, mas "transmissores", são elas mesmas não-penetrantes, mas produzem prole afetada, masculina e feminina, com freqüências próximas às expectativas mendelianas (Fig. 2.7). Aproximadamente 33% das mulheres portadoras (aquelas com um cromossomo X normal e um anormal) exibem um grau significativo de retardamento mental. Esses aspectos incomuns da síndrome foram explicados quando a região subcromossomial que abrange o local frágil foi isolada e mostrou conter um segmento em que a seqüência do tripleto CGG foi repetida muitas vezes: $(CGG)_n$. O número de repetições do tripleto é muito polimórfico, mas normalmente abaixo de 60. Uma repetição com tamanho entre 60 e 200 não causa um fenótipo clínico ou um local frágil citogenético, mas é instável e sujeito à amplificação adicional, levando aos aspectos típicos da síndrome (Figs. 2.8 e 2.9).

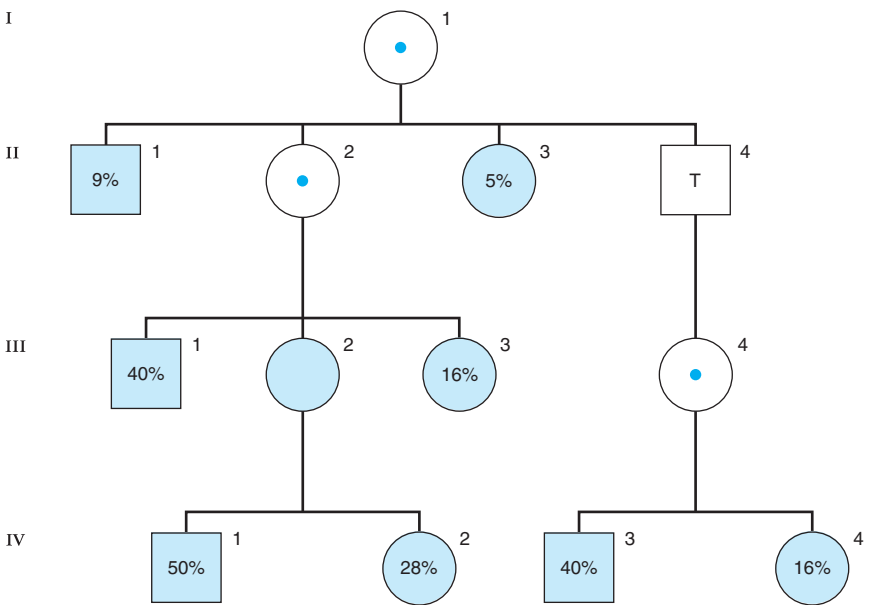
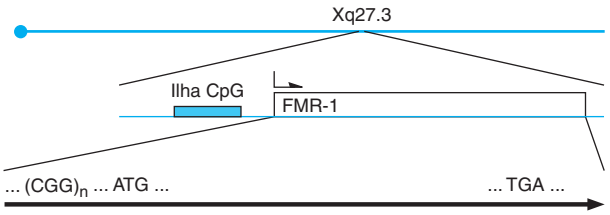



***Fig. 2.7*** Probabilidade da síndrome do retardamento mental associado ao X frágil em uma genealogia artificial. Os percentuais mostrados indicam a probabilidade de manifestação clínica de acordo com a posição na genealogia. Como os indivíduos portadores do cromossomo X anormal apresentam uma chance de 50% de transmiti-lo para sua prole, a penetrância é duas vezes aquela do valor demonstrado. A penetrância aumenta a cada geração sucessiva, devido à expansão progressiva de um elemento de repetição tríplice (ver texto). A expansão depende da herança materna do alelo anormal; dessa maneira, as filhas de homens transmissores normais (indicados com um T em II-4) são não-penetrantes. As fêmeas portadoras obrigatórias estão indicadas com uma mancha central. (Reproduzido, com autorização, de Scriver CR *et al.* [editores]: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease,* 7ª ed., McGraw-Hill, 1995.)




| Genótipo | Ilha CpG | ... $(CGG)_n$ ... | mRNA do FMR-1 |
|---|---|---|---|
| Não-mutante (X ativo) | Não-metilado | n = 30 ± 25 | Expresso |
| Não-mutante (X inativo) | Metilado | n = 30 ± 25 | Não-expresso |
| Pré-mutação | Não-metilado | 55 ≤ n ≤ 200 | Expresso |
| Mutação plena | Metilada | n ≥ 200 | Não-expresso |

***Fig. 2.8*** Genética molecular da síndrome do retardamento mental associado ao X frágil. O local citogenético frágil em Xq27.3 está localizado próximo a uma pequena região do DNA que contém uma ilha CpG (ver texto) e o gene *FMR1*. Dentro da região 5′ não-traduzida do gene *FMR1* localiza-se um segmento instável de DNA repetitivo 5′-$(CGG)_n$-3′. O quadro mostra o estado de metilação da ilha CpG, o tamanho da repetição tríplice e se o mRNA do FMR1 está expresso, dependendo do genótipo do cromossomo X. Observe que o cromossomo X inativo nas mulheres não-mutantes possui uma ilha CpG metilada e não expressa o mRNA do FMR1. A metilação e o estado de expressão do *FMR1* em alelos pré-mutação e de mutação plena aplicam-se aos homens e ao cromossomo X ativo das mulheres; os alelos de pré-mutação e de mutação plena no cromossomo X inativo das mulheres exibem metilação da ilha CpG e falham em expressar o mRNA do FMR1.

## Manifestações clínicas

A síndrome do retardamento mental associado ao X frágil é em geral reconhecida nos meninos acometidos por causa do retardo do desenvolvimento evidente em torno de 1 a 2 anos de idade, hiperextensibilidade das pequenas articulações, hipotonia discreta e uma história familiar de retardamento mental nos pacientes de sexo masculino relacionados com a mãe. Em geral, as mulheres acometidas apresentam retardamento mental brando ou apenas comprometimentos sutis da capacidade visoespacial, sendo que a condição pode não se evidenciar ou ser diagnosticada até que seja suspeitada depois da identificação de um parente de sexo masculino acometido. No final da infância ou início da adolescência, os homens acometidos começam a exibir testículos grandes e os aspectos faciais característicos, incluindo a aspereza discreta, orelhas grandes, uma fronte e mandíbula proeminentes, uma face longa e macrocefalia relativa (considerada em relação à altura). A síndrome é extremamente comum e afeta aproximadamente 1:1.500 a 1:1.000 homens. Quase todos os homens acometidos nascem de mulheres que são acometidas ou portadoras da pré-mutação, sendo que não existem casos bem reconhecidos de novas pré-mutações em homens ou mulheres.

A herança da síndrome do retardamento mental associado ao X frágil exibe vários aspectos incomuns e, com freqüência, é descrita em termos de dados de risco empíricos (Fig. 2.7). Em particular, a probabilidade que um indivíduo portador de um cromossomo anormal venha a apresentar as manifestações clínicas depende do número de gerações através das quais o cromossomo anormal foi transmitido e do sexo dos pais transmissores. Por exemplo, os machos transmissores não-penetrantes tendem a ocorrer no mesmo casamento entre eles e as mulheres portadoras não-penetrantes. Isto se reflete em dados de baixo risco para os irmãos e irmãs dos homens transmissores: 9% e 5%, respectivamente, em comparação com 40% e 16% para seus netos e netas maternos. Esta última observação, na qual a penetrância ou a expressividade (ou ambas) de uma doença genética parece aumentar em sucessivas gerações, é por vezes referida, de forma mais genérica, como **antecipação genética**.

A antecipação genética na síndrome do retardamento mental associado ao X frágil é causada por expansão progressiva do tripleto repetido. Um fenômeno similar acontece em vários distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Huntington e na ataxia espinocerebelar (*i. e.*, os netos são acometidos com maior intensidade que os avós). Os distúrbios neurodegenerativos são causados por produção de proteínas anormais; o retardamento mental associado ao X frágil é causado pela falha em produzir uma proteína normal. Embora os mecanismos bioquímicos sejam diferentes, as causas moleculares subjacentes à antecipação genética são idênticas e envolvem a expressão progressiva de um tripleto repetido instável.

Além da expansão da repetição do tripleto, a antecipação genética pode ser causada pela **tendência de determinação**, que ocorre quando uma condição expressa suavemente ou de maneira variada, diagnosticada pela primeira vez nos netos de uma genealogia de três gerações, é então facilmente reconhecida nas proles dos netos que estão disponíveis para o exame e testes. Em contraste com a antecipação genética provocada por expansão da repetição de um tripleto, a antecipação causada por tendências de determinação afeta a penetrância *aparente*, em lugar da real.

## Fisiopatologia

A amplificação da repetição $(CGG)_n$ no local fraXq27.3 afeta a metilação e a expressão do gene *FMR1*. Este gene e o DNA instável responsável pela expansão foram isolados com base em sua proximidade com o local citogenético frágil em Xq27.3. O *FMR1* codifica uma proteína de ligação de RNA que regula a tradução de moléculas de mRNA que carregam uma seqüência característica, na qual quatro resíduos de guanina podem formar ligações intramoleculares, uma chamada estrutura do quarteto G.

A repetição (CGG) localiza-se na região 5′ não-traduzida do gene *FMR1* (Fig. 2.8). Este segmento exibe comprimento altamente variável; o número de repetições, n, é igual a aproximadamente 30 ± 25 nos indivíduos que não são acometidos e não são portadores para a síndrome do retardamento mental associado ao X frágil. Nos homens transmissores e nas mulheres portadoras não-acometidas, o número de repetições geralmente fica entre 70 e 100. Notadamente, os alelos com menos de 50 repetições são muito estáveis e quase sempre são transmitidos sem uma alteração no número de repetições. Contudo, os alelos com 55 ou mais repetições são instáveis e freqüentemente exibem expansão depois da transmissão materna; diz-se que esses indivíduos carregam uma **pré-mutação**. Embora os portadores de pré-mutação não desenvolvam uma síndrome de retarda-

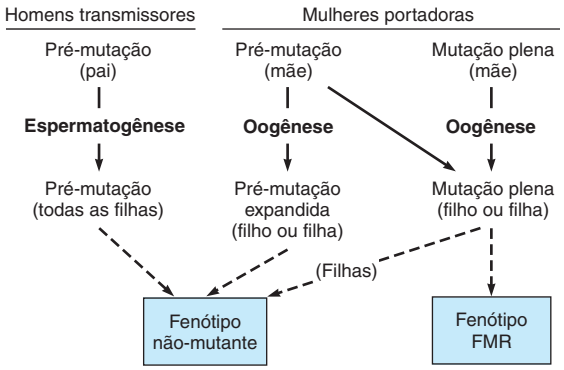



***Fig. 2.9*** Transmissão e amplificação da repetição tríplice do retardamento mental associado ao X frágil. As setas contínuas mostram a expansão da repetição tríplice, que se acredita que ocorra a nível pós-zigótico, depois que a pré-mutação ou mutação plena seja transmitida através da linha germinativa feminina. As setas tracejadas representam as conseqüências fenotípicas potenciais. As filhas com a mutação plena podem não expressar o fenótipo do retardamento mental associado ao X frágil, dependendo da proporção das células em que o alelo mutante existe para se localizar no cromossomo X inativo. (Adaptado de Tarleton JC, Saul RA: Molecular genetic advances in fragile X syndrome. J Pediatr 1993;122:169.)

mento mental associado ao X frágil típico, estudos indicam que as portadoras da pré-mutação de sexo feminino exibem uma incidência de 20% de insuficiência ovariana prematura, enquanto os portadores da pré-mutação de sexo masculino estão em risco aumentado para a síndrome de tremor/ataxia. Em ambos os casos, é provável que o mecanismo seja explicado por expansão somática da pré-mutação (ver discussão adiante). O grau de expansão relaciona-se com o número de repetições; os alelos de pré-mutação com um número de repetições menor que 60 raramente são amplificados até uma mutação plena, mas os alelos de pré-mutação com um número de repetições superior a 90 geralmente são amplificados até uma mutação plena. O número de repetições na mutação plena — observada tanto nos homens acometidos quanto nas mulheres acometidas — sempre é maior que 200, porém, em geral, é heterogêneo, sugerindo que, uma vez alcançado este limiar, a amplificação adicional ocorre freqüentemente em células somáticas.

A expansão desde uma pré-mutação até uma mutação plena apresenta dois efeitos importantes: a transcrição do gene *FMR1* é desligada e o DNA circunvizinho ao local de início da tradução do gene *FMR1* se torna metilado. O fenótipo clínico é causado por falência em produzir o FMR1; além disso, a metilação do DNA circunvizinho tem implicações importantes para o diagnóstico molecular. A metilação ocorre na chamada **ilha CpG**, um segmento com várias centenas de pares de base exatamente a jusante do local de início transcricional *FMR1* que contém uma alta freqüência de dinucleotídios 5′-CG-3′ em comparação com o restante do genoma. A metilação da ilha CpG e a expansão da repetição do tripleto podem ser facilmente detectadas com as técnicas biológicas moleculares, que são a base dos exames diagnósticos comuns para os indivíduos em risco.

## Princípios genéticos

Além da tendência de os alelos de pré-mutação $(CGG)_n$ sofrerem amplificações adicionais no comprimento, a genética molecular da síndrome do retardamento mental associado ao X frágil exibe diversos aspectos incomuns. Conforme descrito anteriormente, cada indivíduo fenotipicamente afetado comporta uma mutação plena definida por um número de repetições maior que 200, mas o número exato de repetições exibe considerável heterogenicidade em diferentes células e tecidos.

Os exames diagnósticos para o número de repetições CGG geralmente são realizados em aproximadamente $10^7$ linfócitos obtidos a partir de uma pequena quantidade de sangue periférico. Nos indivíduos portadores de um número de repetições inferior a 50, cada uma das $10^7$ células apresenta o mesmo número de repetições. No entanto, nos homens ou mulheres fenotipicamente acometidos (*i. e.*, aqueles com um número de repetições superior a 200), muitas destas $10^7$ células podem ter um número diferente de repetições. Essa situação, freqüentemente referida como **mosaicismo somático**, indica que pelo menos algumas das amplificações são **pós-zigóticas**, significando que ela acontece nas células do embrião em desenvolvimento depois da fertilização. Além da metilação do DNA associada a um gene *FMR1* anormal, a metilação de muitos genes é um processo normal durante o desenvolvimento e diferenciação, o qual ajuda a regular a expressão genética. As células em que um determinado gene não deverá ser expresso freqüentemente desligam a expressão daquele gene através da metilação. Por exemplo, a globina deverá ser expressa apenas em reticulócitos; a albumina deverá ser expressa apenas nos hepatócitos; e a insulina apenas pelas células B do pâncreas. Durante a gametogênese e imediatamente após a fertilização, são apagados os padrões específicos de metilação, característicos das células diferenciadas, sendo restabelecidos apenas no desenvolvimento fetal. Assim, a metilação propicia uma alteração reversível na estrutura do gene, a qual pode ser herdada durante a mitose das células diferenciadas, embora desativada durante a meiose e o desenvolvimento inicial. Esse tipo de alteração — uma alteração fenotípica herdável que não é determinada pela seqüência do DNA — é amplamente referido como **epigenético**.

A análise das genealogias da síndrome do retardamento mental associado ao X frágil revela que um dos fatores mais importantes que influenciam se um alelo de pré-mutação está sujeito à expansão pós-zigótica é o sexo dos pais que transmitem o alelo de pré-mutação (Figs. 2.7 e 2.9). Conforme discutido, um alelo de pré-mutação transmitido por uma mulher expande-se até uma mutação plena com uma probabilidade proporcional ao comprimento da pré-mutação. Os alelos de pré-mutação com um número de repetições entre 52 e 60 raramente se expandem até uma mutação plena, sendo que aqueles com um número de repetições maior que 90 quase sempre se expandem. Em contrapartida, um alelo de pré-mutação transmitido por um homem raramente, ou nunca, se expande até uma mutação plena, independente do comprimento do número de repetições.

A noção de que os alelos da mesma seqüência de DNA podem comportar-se de modo muito distinto, dependendo do sexo dos pais que os transmitiram, está intimamente relacionada com o conceito de **impressão gamética**, que é usado para descrever a situação que acontece quando a expressão de um determinado gene depende do sexo dos pais que o transmitiu. A impressão gamética afeta um pequeno número de genes envolvidos no crescimento fetal ou placentário, incluindo o fator de crescimento 2 semelhante à insulina (IGF-2) e o receptor de IGF do tipo 2 (IGF2R); por exemplo, o gene *IGF2* é expresso apenas no cromossomo derivado do pai, enquanto, em alguns indivíduos, o gene *IFG2R* é expresso apenas no cromossomo derivado da mãe. Os mecanismos responsáveis pela impressão

gamética dependem das modificações bioquímicas para o cromossomo que ocorre durante a gametogênese; essas modificações não afetam a seqüência real de DNA, mas são transmitidas, de forma estável, para um determinado número de divisões celulares (*i. e.*, são epigenéticas e contribuem para a patogenia de determinados tipos de câncer).

### AUTO-AVALIAÇÃO

*11. Explique por que a síndrome do X frágil exibe um padrão incomum de herança.*

*12. O que é antecipação genética? Quais são as duas explicações para ela?*

*13. O que é uma alteração epigenética?*

## NEUROPATIA ÓPTICA HEREDITÁRIA DE LEBER, ENCEFALOMIOPATIA MITOCONDRIAL COM FIBRAS VERMELHAS ESFARRAPADAS E OUTRAS DOENÇAS MITOCONDRIAIS

Em quase todas as células do corpo, o trabalho indispensável de transformar nutrientes em energia ocorre nas mitocôndrias, organelas subcelulares ubíquas com seus próprios genomas e regras únicas de expressão genética. Durante a última década, os defeitos na função mitocondrial tornaram-se cada vez mais reconhecidos como importantes causas de doença em seres humanos, a partir de raras condições cujo estudo levou a uma compreensão mais profunda dos mecanismos fisiopatológicos de patologias comuns, como o diabetes e a surdez. Em um nível, as conseqüências da função mitocondrial defeituosa são previsíveis e inespecíficas: incapacidade de gerar trifosfato de adenosina (ATP) suficiente leva ao acúmulo de ácido láctico, fraqueza e, mais adiante, a morte celular. No entanto, cada mitocôndria contém múltiplos genomas mitocondriais; cada célula contém múltiplas mitocôndrias; os requisitos para a produção de energia variam de um tecido para outro; e, de modo mais importante, as mutações no DNA mitocondrial afetam apenas uma fração dos genomas mitocondriais em um determinado indivíduo. Por causa dessas características, os defeitos na função mitocondrial apresentam-se clinicamente com sinais e sintomas que são específicos e vagos. Além disso, o DNA mitocondrial é transmitido por óvulos, não pelo espermatozóide, levando a um padrão de herança característico e único.

### Manifestações clínicas

Primeiramente descrita por um médico alemão em 1871, a neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON) apresenta-se como a perda da visão bilateral e indolor que acontece em adultos jovens, mais comumente no sexo masculino. A perda da visão pode ser súbita e total ou subaguda e progressiva, prosseguindo desde os escotomas centrais até a cegueira durante 1 a 2 anos e afetando comumente a ambos os olhos em 1 a 2 meses. A condição está comumente associada aos achados neurológicos, incluindo a ataxia, disartria ou sintomas de doença desmielinizante, podendo também estar associada a anormalidades da condução cardíaca. O exame oftalmológico mostra telangiectasia peripapilar, microangiopatia e tortuosidade vascular; nos pacientes com achados neurológicos (e em alguns sem eles), os exames de imagem do SNC podem revelar as anormalidades dos gânglios da base e do corpo estriado.

Em contraste com a LHON, a encefalomiopatia mitocondrial com fibras vermelhas esfarradas (MERRF) foi identificada como uma entidade clínica distinta em um período relativamente recente. Em geral, os sintomas apresentados são a fraqueza esquelética periódica, em contratura e progressiva, mas o início e a gravidade dos sintomas são variáveis. O termo "fibras vermelhas esfarrapadas" refere-se à aparência histológica do músculo a partir dos indivíduos acometidos, nos quais mitocôndrias anormais se acumulam e se agregam nas fibras musculares individuais. Os outros sintomas podem incluir a perda auditiva sensorineural, ataxia, miocardiopatia e demência.

### Fisiopatologia

O maquinário produtor de energia central das mitocôndrias, os complexos I-V da cadeia de transporte de elétrons, contém aproximadamente 90 polipeptídios. A maioria é codificada pelo genoma nuclear e, como as proteínas necessárias para a replicação, transcrição e translação do genoma mitocondrial, é importada para dentro da mitocôndria depois da translação. O próprio genoma mitocondrial (DNAmt) tem comprimento de 16.569 pb e codifica 13 polipeptídios que são transcritos e traduzidos na mitocôndria; o DNAmt também codifica o RNA ribossomal mitocondrial e 22 espécies de RNAt mitocondrial. Os complexos I, III IV e V da cadeia de transporte de elétron contêm subunidades codificadas pelo DNAmt e o genoma nuclear, enquanto as proteínas que formam o complexo II são codificadas totalmente no genoma nuclear.

A LHON e a MERRF são causadas por mutações no DNAmt; a LHON é causada por mutações em um componente da cadeia de transporte de elétrons, enquanto a MERRF é provocada por mutações do RNAt mitocondrial, em geral o $RNAt^{Lys}$. Dessa maneira, a partir de uma perspectiva bioquímica, a LHON é causada por uma incapacidade específica de gerar ATP, enquanto a MERRF é causada por um defeito geral na síntese protéica mitocondrial. No entanto, os mecanismos fisiopatológicos que levam da função mitocondrial defeituosa até as anormalidades orgânicas específicas não são totalmente compreendidos. Em geral, os sistemas orgânicos afetados pelas doenças mitocondriais são aqueles em que a produção do ATP desempenha um papel crítico, como o músculo esquelético e o sistema nervoso central. Além disso, os defeitos no transporte de elétrons podem provocar a produção excessiva de radicais livres tóxicos, levando ao comprometimento oxidativo e morte celular, podendo contribuir para a demência relacionada com a idade. Finalmente, várias proteínas que normalmente residem dentro da mitocôndria desempenham papéis-chave no controle da apoptose; dessa maneira, as anormalidades primárias na integridade mitocondrial podem contribuir para a doença, tanto por diminuir a produção de energia quanto por aumentar a morte celular programada.

### Princípios genéticos

Para as proteínas mitocondriais codificadas pelo genoma nuclear e importadas para dentro da mitocôndria depois da translação, os defeitos que causam a doença são herdados de uma maneira mendeliana típica, contudo o DNAmt é transmitido pelo óvulo e não pelo espermatozóide, em parte porque o óvulo contém um número superior a 1.000 vezes mais

moléculas de DNAmt que o espermatozóide. Por conseguinte, para doenças como a LHON e a MERRF causadas por defeitos no DNAmt, as condições mostram um padrão característico de herança materna (Fig. 2.10), na qual toda a prole de uma mulher acometida está em risco, porém os homens acometidos nunca transmitem a condição.

Um segundo aspecto único das doenças causadas por mutações no DNAmt é a natureza mosaica da mutação dentro das células individuais. Tipicamente, uma única célula contém 10 a 100 moléculas de DNAmt distintas; no caso de uma mutação do DNAmt, apenas uma fração das moléculas carrega a mutação, uma situação referida como **heteroplasmia**. Os níveis de heteroplasmia podem variar consideravelmente entre os diferentes indivíduos e entre os diferentes tecidos; além disso, uma célula germinativa primordial feminina com uma mistura de moléculas de DNAmt normal e modificada pode transmitir diferentes proporções para os óvulos filhos (Fig. 2.11). Para a LHON e MERRF, os níveis de DNAmt mutante podem variar desde cerca de 50% até 90%; em geral, a gravidade da condição correlaciona-se com a extensão da heteroplasmia.

Um princípio final que fica evidente a partir da fisiopatologia das doenças mitocondriais é a interação genética entre os genomas nuclear e mitocondrial. Um dos melhores exemplos é a diferença sexual na LHON, que afeta quatro a cinco vezes mais os homens que as mulheres. Esta observação sugere que pode haver um gene no cromossomo X que modifica a gravidade de uma mutação do $RNAt^{Lys}$ mitocondrial e subestima a observação que muitas proteínas mitocondriais são codificadas pelo genoma nuclear, embora o próprio DNAmt codifique um conjunto de componentes mitocondriais principais.

## SÍNDROME DE DOWN

As manifestações clínicas da síndrome de Down foram descritas há mais de um século. Embora a causa subjacente — uma cópia adicional do cromossomo 21 — seja conhecida há mais de quatro décadas, a seqüência de DNA quase completa do cromossomo 21 — quase 33.546.361 pares de bases — foi determinada há apenas 4 anos, sendo que a relação do genótipo com o fenótipo está apenas começando a ser compreendida. A síndrome de Down é muito representativa das condições de

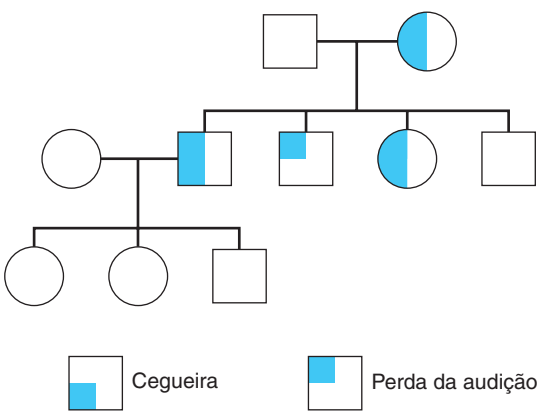



***Fig. 2.10*** Herança materna. Uma genealogia idealizada ilustrando a herança materna, que ocorre na doença causada por mutações no DNA mitocondrial. As mães transmitem o DNAmt mutado para toda a sua prole, mas os pais não. A expressividade variável e a penetrância reduzida são uma conseqüência dos diferentes níveis de heteroplasmia.

**aneuploidia**, ou aquelas que são causadas por um desvio do complemento cromossomial normal (**euploidia**). O cromossomo 21, que contém um pouco menos que 2% do genoma total, é um dos autossomas **acrocêntricos** (os outros são o 13, 14, 15 e 22), o que significa aquele em que quase todo o DNA se localiza em um lado do centrômero. Em geral, a aneuploidia pode afetar parte ou a totalidade de um autossoma ou cromossomo sexual. Muitos indivíduos com síndrome de Down possuem 47 cromossomos (*i. e.*, um cromossomo 21 adicional, ou a **trissomia do 21**) e nascem de pais com cariótipos normais. Este tipo de aneuploidia geralmente é causado pela **não-disjunção** durante a segregação meiótica, o que significa a falha de dois cromossomos homólogos em se separar (desunir) entre si na anáfase. Em contraste, as condições aneuploidais que afetam parte de um autossoma ou cromossomo sexual devem, em algum momento, envolver a ruptura e reunião do DNA. Os rearranjos do DNA constituem uma causa infreqüente, porém importante, da síndrome de Down e geralmente ficam evidentes como um cariótipo com 46 cromossomos, no qual um cromossomo 21 é fundido, através de seu centrômero, com outro cromossomo acrocêntrico. Esse cromossomo anormal é descrito como uma **translocação robertsoniana** e pode, por vezes, ser herdado a partir de um pai portador (Fig. 2.12). Dessa maneira, a síndrome de Down pode ser causada por várias anormalidades cariotípicas diferentes, que têm em comum um aumento de 50% na **dosagem de genes** para quase todos os genes no cromossomo 21.

### Manifestações clínicas

A síndrome de Down ocorre aproximadamente uma vez em cada 700 nascidos vivos e contribui com aproximadamente 33% de todos os casos de retardamento mental. A probabilidade de conceber um filho com síndrome de Down relaciona-se exponencialmente com a idade materna crescente. No entanto, os programas de triagem detectam a maioria das gestações com síndrome de Down nas mulheres grávidas com mais de 35 anos de idade (Fig. 2.13). Este fato, combinado à relação inversa da idade materna com a taxa de natalidade global, significa que muitas crianças com síndrome de Down nascem, atualmente, de mães com menos de 35 anos de idade. Em geral, a condição é suspeitada no período perinatal a partir da presença dos aspectos faciais e dismórficos característicos, como a braquicefalia, pregas epicantais, orelhas pequenas, pregas palmares transversais e hipotonia (Quadro 2.4). Aproximadamente 50% das crianças acometidas apresentam defeitos cardíacos congênitos que exigem cuidados médicos no período perinatal imediato por causa dos problemas cardiorrespiratórios. A forte suspeita da patologia no campo clínico é em geral confirmada pela cariotipagem em 2 a 3 dias.

Muitas anormalidades menores e maiores ocorrem com freqüência aumentada na síndrome de Down, embora dois indivíduos raramente apresentem o mesmo conjunto de anormalidades, sendo que muitas delas isoladas podem ser observadas nos indivíduos que não foram acometidos. Por exemplo, a incidência de uma prega palmar transversa na síndrome de Down é de aproximadamente 50%, dez vezes aquela na população geral, ainda que muitos indivíduos em que as pregas palmares transversais sejam o único aspecto incomum não tenham síndrome de Down ou qualquer outra doença genética.

A história natural da síndrome de Down na infância caracteriza-se principalmente por retardo do desenvolvimento, retardo do crescimento e imunodeficiência. O retardo do de-

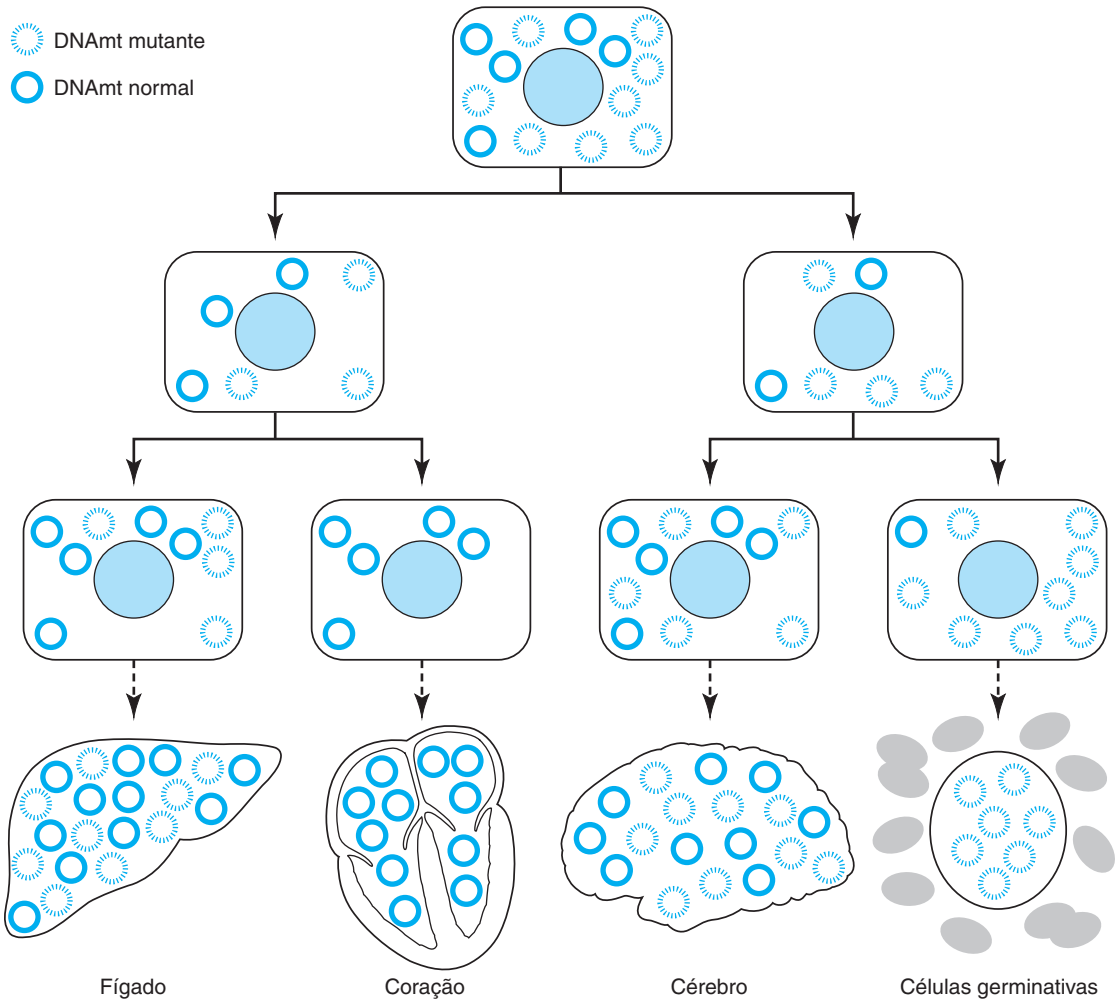



***Fig. 2.11*** Heteroplasmia e expressividade variável. A fração das moléculas de DNAmt mutado dentro de uma célula é determinada por uma combinação de possibilidade ao acaso e seleção no nível celular durante o desenvolvimento embrionário. Os tecidos adultos são mosaicos para células com diferentes frações de moléculas de DNAmt modificadas, o que ajuda a explicar por que a disfunção mitocondrial pode produzir diferentes fenótipos e diferentes níveis de gravidade.

***Quadro 2.4*** Aspectos fenotípicos da trissomia do 21[1]

| Aspecto | Freqüência |
|---|---|
| Fissuras palpebrais com inclinação para cima | 82% |
| Excesso de pele na nuca | 81% |
| Braquicefalia | 75% |
| Articulações hiperextensíveis | 75% |
| Crista nasal achatada | 68% |
| Amplo intervalo entre o primeiro e segundo artelhos | 68% |
| Mãos curtas e largas | 64% |
| Pregas epicantais | 59% |
| Dedo mínimo curto | 58% |
| Dedo mínimo encurvado | 57% |
| Manchas de Brushfield (hipoplasia da íris) | 56% |
| Prega palmar transversa | 53% |
| Orelha pregueada ou displásica | 50% |
| Língua protrusa | 47% |

[1]Dados de Scriver CR *et al.* (editores): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease,* 7ª ed., McGraw-Hill, 1995.

senvolvimento geralmente está evidente em torno de 3 a 6 meses de idade como falha em atingir os marcos do desenvolvimento apropriados para a idade e afeta todos os aspectos das funções motora e cognitiva. O QI médio fica entre 30 e 70 e diminui à medida que a idade avança. No entanto, há uma considerável variação no grau de retardamento mental nos adultos com síndrome de Down, sendo que muitos indivíduos acometidos podem viver de maneira semi-independente. Em geral, as habilidades cognitivas são mais limitadas que o desempenho afetivo, sendo que apenas uma minoria dos indivíduos acometidos se mostra gravemente comprometida. O retardo do crescimento linear é moderado, sendo que muitos adultos com síndrome de Down apresentam estaturas com 2 a 3 desvios-padrão abaixo daquela da população geral. Em contraste, o crescimento do peso na síndrome de Down exibe um aumento brando proporcional em comparação com aquele da população geral, sendo que a maioria dos adultos com síndrome de Down está acima do peso. Embora a suscetibilidade aumentada às infecções seja uma característica clínica comum a todas as idades, a natureza da anormalidade subjacente não é bem compreendida, sendo

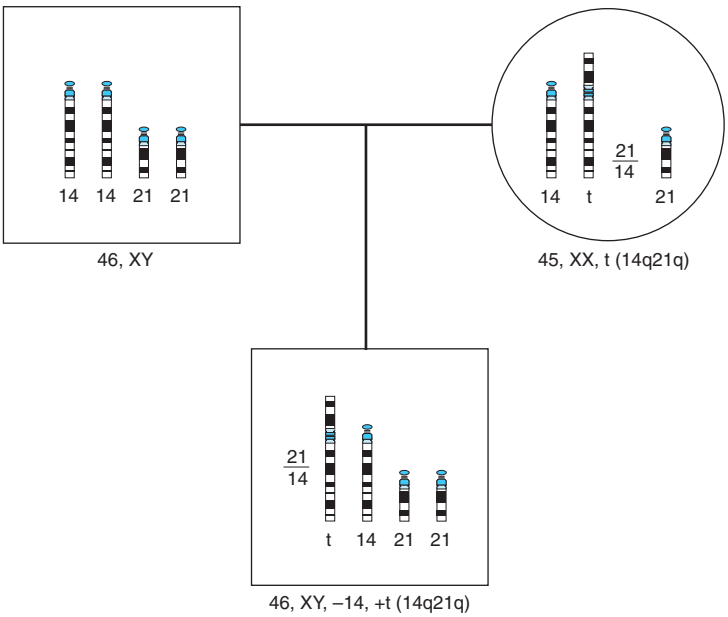



***Fig. 2.12*** Mecanismos que levam à síndrome de Down. Uma genealogia em que a mãe é fenotipicamente normal, embora seja uma portadora balanceada para uma translocação robertsoniana 14;21. Ela transmite tanto o cromossomo com translocação quanto um cromossomo 21 normal para seu filho, que também herda um cromossomo 21 normal do pai. As três cópias de cromossomo 21 no filho provocam a síndrome de Down. (Adaptado de Thompson MW *et al.: Genetics in Medicine*, 5ª ed., Saunders, 1991.)

que as anormalidades laboratoriais podem ser detectadas nas imunidades celular e humoral.

Uma das características clínicas mais prevalentes e dramáticas da síndrome de Down — o início prematuro da doença de Alzheimer — não se evidencia até a fase adulta. Embora a demência franca não seja clinicamente detectável em todos os adultos com síndrome de Down, a incidência de alterações neuropatológicas típicas — placas senis e emaranhado neurofibrilares — é de quase 100% em torno de 35 anos de idade. As principais causas de morbidade na síndrome de Down são a cardiopatia congênita, infecções e leucemia. A expectativa de vida depende, em grande parte, da presença da cardiopatia congênita; a sobrevida até 10 e 30 anos de idade é de aproximadamente 60% e 50%, respectivamente, para os indivíduos com cardiopatia congênita é de aproximadamente 85% e 80%, respectivamente, para os indivíduos sem cardiopatia congênita.

## Fisiopatologia

O advento de marcadores moleculares para diferentes porções do cromossomo 21 proporcionou consideráveis informações sobre quando e como o material cromossomial adicional surge na síndrome de Down, e o Projeto Genoma Humano forneceu uma lista de aproximadamente 230 genes encontrados no cromossomo 21. Em contraste, se sabe muito menos a respeito de por que a dosagem aumentada de gene para o cromossomo 21 pode produzir as manifestações clínicas da síndrome de Down.

Para a trissomia do 21 (47,XX+21 ou 47,XY+21), os marcadores citogenéticos ou moleculares que diferenciam entre as cópias materna e paterna do cromossomo 21 podem ser usados para determinar se o ovo ou o espermatozóide contribuíram com a cópia extra do cromossomo 21. Não existem diferenças clínicas óbvias entre esses dois tipos de indivíduos com trissomia do 21, o que sugere que a impressão gamética não desempenha um papel significativo na patogenia da síndrome de Down. Quando ambas as cópias do cromossomo 21 transmitidas pelos pais podem ser distinguidas, geralmente é possível determinar se o evento da não-disjunção, levando a um gameta anormal, ocorreu durante a anáfase da meiose I ou da meiose II (Fig. 2.14). Estudos como esses mostram que cerca de 75% dos casos de trissomia do 21 são causados por um cromossomo materno extra, que aproximadamente 75% dos eventos de não-disjunção (tanto maternos quanto paternos) ocorrem na meiose I e que esses eventos, tanto maternos quanto paternos,

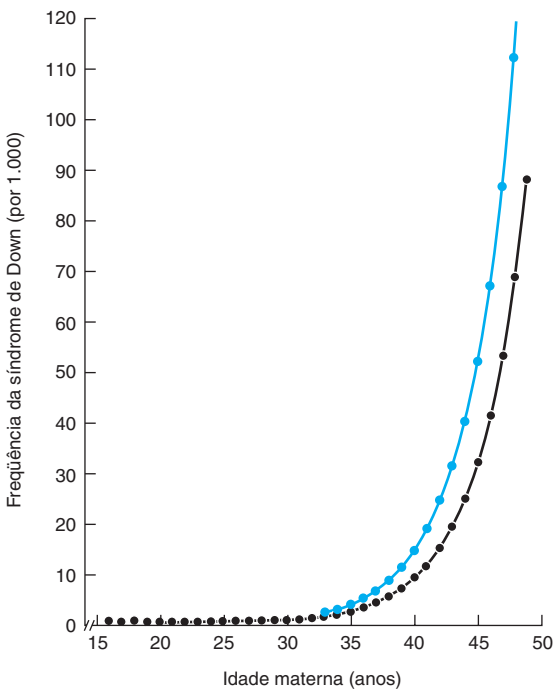



***Fig. 2.13*** Relação da síndrome de Down com a idade maternal. A freqüência de síndrome de Down aumenta exponencialmente com a idade materna crescente. A freqüência na amniocentese (símbolos coloridos) é ligeiramente maior que nos neonatos vivos (símbolos pretos), porque os abortos são mais prováveis nos fetos com síndrome de Down. (Dados de Scriver CR *et al.* [editores]: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8ª ed., McGraw-Hill, 2001.)

aumentam com a idade materna avançada. Foram propostas diversas teorias para explicar por que a incidência da síndrome de Down aumenta com a idade materna avançada (Fig. 2.13). A maior parte do desenvolvimento da célula germinativa nas mulheres é completada antes do nascimento; os oócitos param na prófase da meiose I (o estágio **dictióteno**) durante o segundo trimestre da gestação. Uma proposição sugere que as anormalidades bioquímicas, que afetam a capacidade dos cromossomos pareados para se separar normalmente, acumulam-se nessas células com o passar do tempo e que, sem uma fonte renovável de ovos frescos, a proporção de ovos que sofre não-disjunção aumenta com a idade materna. No entanto, a hipótese não explica por que a relação entre a incidência de trissomia do 21 e a idade materna avançada se mantém para os eventos de não-disjunção maternos e paternos.

Outra hipótese propõe que as alterações estruturais, hormonais e imunológicas que acontecem no útero com a idade avançada produzem um ambiente menos capaz para rejeitar um embrião com anomalia do desenvolvimento. Assim, um útero idoso seria mais provável de suportar um concepto com trissomia do 21 até o termo, independente de qual dos pais tenha contribuído com um cromossomo adicional. Essa hipótese pode explicar por que os erros de não-disjunção paterna aumentam com a idade materna avançada. No entanto, isso não explica por que a incidência da síndrome de Down decorrente de rearranjos cromossomiais (ver discussão mais adiante) não aumenta com a idade materna.

Estas e outras hipóteses não se excluem mutuamente, e é possível que uma combinação de fatores seja responsável pela relação entre a incidência de trissomia do 21 e a idade materna avançada. Inúmeros fatores ambientais e genéticos foram considerados como possíveis causas da síndrome de Down, incluindo a exposição à cafeína, álcool, fumo, radiação e a probabilidade de portar um ou mais genes que predisporiam à não-disjunção. Embora seja difícil excluir todas estas possibilidades da consideração como fatores menores, não existe evidência de que qualquer um desses fatores desempenhe um papel na síndrome de Down.

O risco de recorrência para a trissomia do 21 não é significativamente alterado por ter tido filhos previamente acometidos. No entanto, aproximadamente 5% dos cariótipos de síndrome de Down possuem 46, em lugar de 47, cromossomos em conseqüência das translocações robertsonianas que comumente envolvem os cromossomos 14 ou 22. Conforme descrito, esse tipo de anormalidade não está associado à idade materna avançada; contudo, em aproximadamente 30% desses indivíduos, a avaliação citogenética dos pais revela um chamado rearranjo balanceado como 45,XX,+t(14q;21q). Como o cromossomo da translocação robertsoniana pode parear com qualquer um de seus cromossomos acrocêntricos isolados componentes na meiose, a probabilidade de segregação que leva a gametas desequilibrados é significativa (Fig. 2.15), e o risco de recorrência para os pais com o cariótipo anormal é muito mais elevado do que para a trissomia do 21 (Quadro 2.5). Aproximadamente 1% dos cariótipos de síndrome de Down mostra mosaicismo, no qual algumas células são normais e outras anormais. O mosaicismo somático para a trissomia do 21 ou outras condições aneuplóides pode surgir, a princípio, de maneira pré ou pós-zigótica, correspondendo à não-disjunção na meiose ou mitose, respectivamente. No primeiro caso (aquele em que um zigoto é concebido a partir de um gameta aneuplóide), o cromossomo

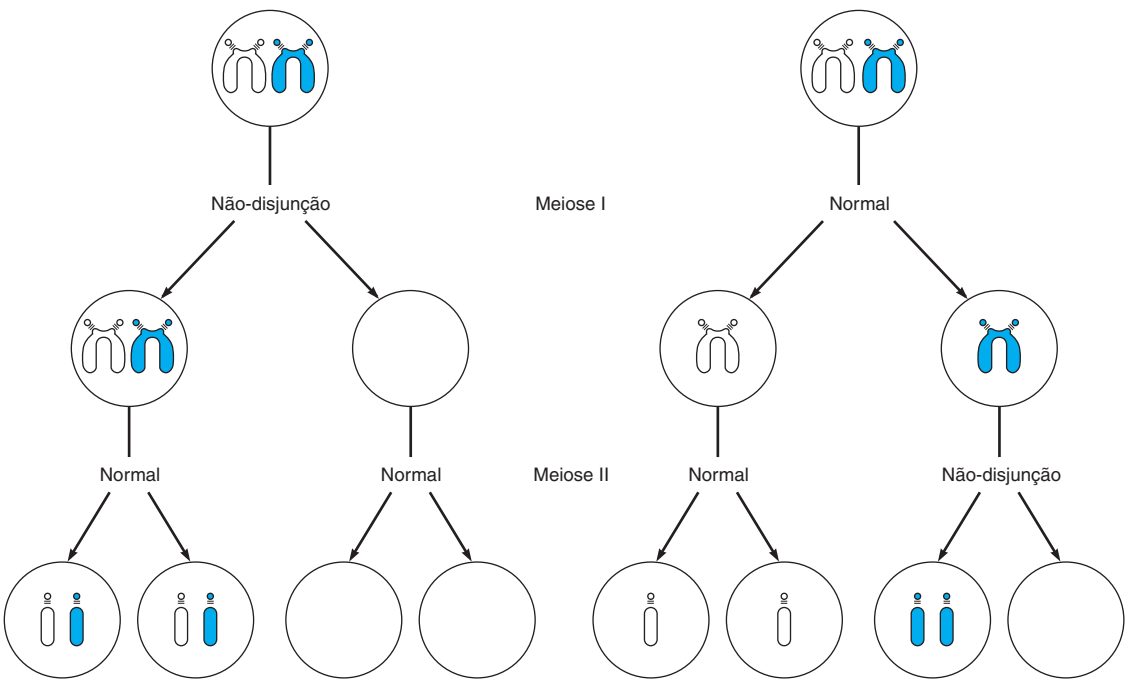



***Fig. 2.14*** A não-disjunção possui diferentes conseqüências, dependendo de se ela ocorre na meiose I ou na meiose II. O gameta anormal possui duas cópias de um determinado cromossomo. Quando a não-disjunção acontece na meiose I, cada uma das cópias origina um cromossomo diferente; no entanto, quando a não-disjunção acontece na meiose II, cada uma das cópias origina-se do mesmo cromossomo. Os polimorfismos citogenéticos e moleculares podem ser usados para determinar o estágio e em qual dos pais ocorreu a não-disjunção. (Reproduzido, com autorização, de Thompson MW *et al.*: *Genetics in Medicine*, 5ª ed., Saunders, 1991.)

extra então é presumivelmente perdido por meios mitóticos em um clone de células durante a embriogênese inicial. A variedade de fenótipos observada na trissomia do 21 em mosaico é grande, variando desde o retardamento mental brando com aspectos dismórficos sutis até a síndrome de Down "típica", não correlacionando-se com a proporção de células anormais detectadas nos linfócitos ou fibroblastos. Apesar disso, na média, o retardamento mental na trissomia do 21 em mosaico geralmente é mais brando que a trissomia do 21 sem mosaico.

## Fundamentos genéticos

Uma questão fundamental para compreender a relação entre um cromossomo 21 extra e as características clínicas da síndrome de Down é se o fenótipo é causado por expressão genética anormal ou por uma constituição cromossomial anormal. Um princípio importante derivado dos estudos direcionados nesta questão é aquele da **dosagem genética**, que diz que a quantidade de um produto genético produzido por célula é proporcional ao número de cópias existente daquele gene. Em outras palavras, a quantidade de proteína produzida por todos ou quase todos os genes que se situam no cromossomo 21 é 150% do normal nas células com trissomia do 21 e 50% do normal nas células com monossomia do 21. Dessa maneira, diferente do cromossomo X, não existe mecanismo para a compensação da dosagem que opera sobre os genes autossômicos.

Em geral, a evidência experimental suporta a opinião de que o fenótipo da síndrome de Down é causado pela expressão aumentada de genes específicos e não por um efeito deletério inespecífico da aneuploidia celular. Raramente, a análise cariotípica de um indivíduo com síndrome de Down revela um rearranjo cromossomial (em geral uma translocação inversa desequilibrada), no qual apenas uma porção muito pequena do cromossomo 21 está presente nas três cópias por célula (Fig. 2.16). Essas observações sugerem que pode haver uma região crítica do cromossomo 21, que, quando presente em triplicata, tanto é suficiente quanto necessária para produzir a síndrome de Down.

A idéia de que a dosagem genética alterada de um grupo de genes intimamente ligados pode produzir um fenótipo clínico distinto também é suportada pela observação de que diversas síndromes de anomalias congênitas múltiplas decorrem de pequenas deleções intersticiais de determinados autossomas, freqüentemente mediadas por segmentos homólogos de DNA que se localizam em ambas as extremidades dos pontos de clivagem da deleção. Essas deleções, que freqüentemente são detectáveis apenas com técnicas moleculares ou citogenéticas especiais, resultam em monossomia para os genes localizados dentro do segmento deletado. Essas **síndromes de genes contíguos**, descritas no Quadro 2.6, geralmente são raras, porém desempenharam importantes papéis na compreensão da fisiopatologia das condições aneuplóides.

Os portadores de translocações robertsonianas que envolvem o cromossomo 21 podem produzir vários tipos diferentes de gametas desequilibrados (Fig. 2.15). No entanto, o risco empírico de que um portador tenha um filho com síndrome de Down é mais elevado que para outras condições aneuplóides, em parte porque os embriões com outros tipos de aneuploidias são mais prováveis de resultar em abortos no início do desenvolvimento.

***Quadro 2.5*** Risco de síndrome de Down dependendo do sexo e cariótipo dos pais[1]

| Cariótipo dos pais | Risco de progenia viva anormal | |
|---|---|---|
| | *Portador feminino* | *Portador masculino* |
| 46,XX ou 46,XY | 0,5% (com 20 anos de idade) a 30% (com 30 anos de idade) | < 0,5% |
| Rb(Dq;21q) (em sua maioria 14) | 10% | < 2% |
| Rb(21q;22q) | 14% | < 2% |
| Rb(21q;21q) | 100% | 100% |

[1]Dados de Scriver CR *et al.* (editores): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7ª ed., McGraw-Hill, 1995.

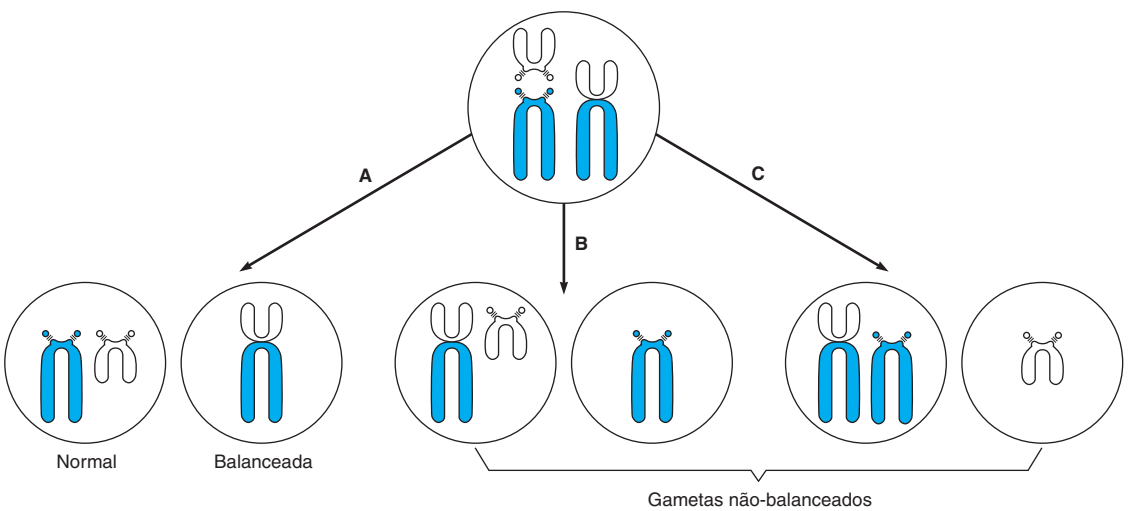



*Fig. 2.15* Tipos de gametas produzidos na meiose por um portador de uma translocação robertsoniana. Em um portador balanceado para uma translocação robertsoniana, os diferentes tipos de segregação na meiose levam a vários tipos diferentes de gametas, inclusive aqueles que são completamente normais (A), aqueles que originariam outros portadores de translocação balanceada (B) e aqueles que originariam a progenia aneuplóide (C).

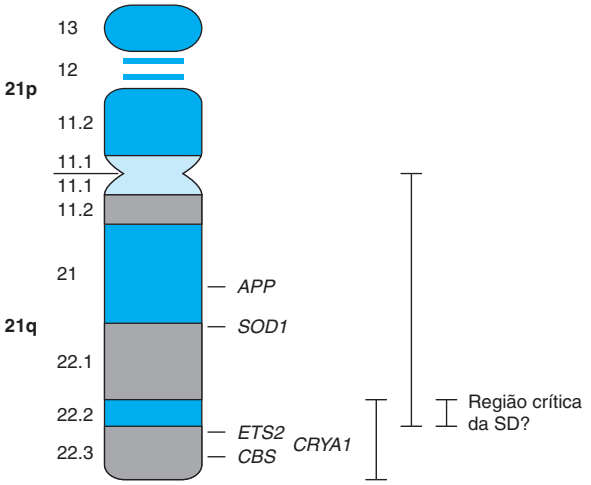



***Fig. 2.16*** Região crítica da síndrome de Down (DS). Raramente, os indivíduos com síndrome de Down terão rearranjos cromossomiais que provoquem a trissomia para apenas uma porção do cromossomo 21. Os genes *APP, SOD1, ETS2, CRYA1* e *CBS* codificam proteínas (precursor amilóide, superoxido dismutase, fator de transcrição ETs2, cristalina e cistationina beta-sintetase, respectivamente) que podem desempenhar um papel na patogenia da síndrome de Down. A análise de dois grupos de indivíduos (indicados pelas duas linhas verticais) sugere que os genes responsáveis pela síndrome de Down localizam-se na região da sobreposição. (Reproduzido, com autorização, de Thompson MW *et al.*: *Genetics in Medicine*, 5ª ed., Saunders, 1991.)

Assim, as conseqüências da trissomia para os desenvolvimentos embrionário e fetal são proporcionais ao número de genes expressos até 150% de seus níveis normais. Como a monossomia para o cromossomo 21 (e para outros autossomas) quase nunca é observada nos neonatos vivos, uma linha similar de raciocínio sugere que uma redução de 50% na expressão do gene é mais grave que um aumento de 50%. Por fim, as portadoras femininas de translocação robertsoniana exibem riscos de recorrência empíricos muito maiores que os portadores masculinos, o que sugere que (1) as respostas seletivas contra a aneuploidia podem agir sobre os gametas e células somáticas, e que (2) a espermatogênese é mais sensível à aneuploidia que a oogênese.

***Quadro 2.6*** Fenótipo e cariótipo de algumas síndromes genéticas contíguas

| Síndrome | Fenótipo | Deleção |
|---|---|---|
| Langer-Gideon | Retardamento mental, microcefalia, exostoses ósseas, pele redundante | 8q24.11-q24.3 |
| WAGR | Tumor de Wilms, aniridia, gonadoblastoma, retardamento mental | 11p13 |
| Prader-Willi | Retardamento mental e atraso do crescimento, hipotonia, obesidade, hipopigmentação | 15q11-q13 |
| Miller-Dieker | Retardamento mental grave, ausência de giros corticais (lissencefalia) e do corpo caloso | 17p13.3 |

## AUTO-AVALIAÇÃO

**14.** *Quais são as características comuns da variedade de anormalidades cariotípicas diferentes que resultam em síndrome de Down?*

**15.** *Quais são as principais categorias de anormalidades na síndrome de Down e quais são suas histórias naturais?*

**16.** *Explique por que a trissomia do 21 está associada a uma ampla variedade de fenótipos, desde o retardamento mental discreto até aquele da síndrome de Down "típica".*

## O IMPACTO DO PROJETO GENOMA HUMANO E DA VARIAÇÃO GENÉTICA HUMANA SOBRE A FISIOPATOLOGIA

A principal meta do Projeto Genoma Humano consiste em determinar a identidade e obter a compreensão de todos os genes dos seres humanos, de modo a aplicar essas informações no diagnóstico e tratamento da doença humana. Uma colaboração internacional, na qual os esforços norte-americanos foram coordenados pelo National Human Genome Research Institute, alcançou um marco primário em 2003, quando se determinou os quase 3 bilhões de nucleotídios da seqüência do DNA do genoma humano. (As estimativas atuais colocam o comprimento total do genoma humano em aproximadamente 3,09 bilhões de nucleotídios, dos quais cerca de 2,86 bilhões foram determinados com exatidão; o restante representa telômeros, centrômeros e regiões heterocromáticas, que não contêm genes.)

Ao comparar as seqüências de indivíduos diferentes e ao estudar as seqüências do genoma de outros organismos para determinar a extensão em que cada nucleotídio foi sujeitado à contenção evolucionária, serão feitas substanciais incursões para definir a arquitetura da variação genética humana. É esta última meta que comporta grande promessa para uma compreensão mais profunda dos mecanismos fisiopatológicos, porque as diferenças genéticas comuns constituem um determinante importante da suscetibilidade para condições como o diabetes melito, a hipertensão, a obesidade e a esquizofrenia. As diferenças genéticas comuns também podem ajudar a identificar os subgrupos de pacientes cuja evolução seja, provavelmente, mais ou menos grave e que possam responder a um determinado tratamento. A última conduta faz parte do campo maior da farmacogenômica, no qual a variação de seqüência nas centenas de genes que influenciam a absorção, o metabolismo e a excreção do medicamento é um importante determinante do equilíbrio entre a eficácia farmacológica e a toxicidade. Poderíamos imaginar, por exemplo, que os exames para diferenças de nucleotídio específicas em um conjunto de genes próprio para uma determinada situação poderiam ser utilizados para ajudar a predizer a resposta fisiopatológica à lesão hepática alcoólica, tipo de regime utilizado para tratar a leucemia e a evolução das doenças infecciosas, tais como a tuberculose ou a infecção pelo HIV. O último exemplo já possui alguma sustentação, porque determinados alelos dos genes *CCR5* e *CCR2* do receptor de quimiocina encontrados em 10 a 25% da população podem retardar a progressão das doenças associadas ao HIV.

A idéia de que medir a variação genética humana em uma escala de genoma amplo poderia fornecer a introvisão nas doenças comuns, tais como a hipertensão, esquizofrenia e câncer, subestima a perspectiva de que existe um espectro de doença genética, desde as condições raras herdadas de uma maneira mendeliana (que foi o principal tema deste assunto) até as chamadas patologias multifatoriais ou genéticas complexas, para as quais a incidência da doença é influenciada por uma combinação dos genes, ambiente e possibilidade. Identificar os componentes genéticos das condições multifatoriais é uma meta importante do campo da epidemiologia genética, no qual as metodologias de estudo baseadas em epidemiologia são aplicadas a populações, cuja estrutura familiar seja incerta ou desconhecida, e a medição das SNP nos genes candidatos são tratados como fatores de risco hipotéticos. Por exemplo, o alelo épsilon 4 do gene da apolipoproteína E (*APOE 4*) é encontrado em aproximadamente 15% da população e duplica o risco de cardiopatia coronariana. Este efeito relativamente pequeno somente pode ser detectado em cuidadosos estudos epidemiológicos, mas, provavelmente, deve agir de maneira aditiva com outros genes, de tal modo que a medição simultânea dos SNP em múltiplos genes terá um grande efeito preditivo sobre a probabilidade de desenvolver cardiopatia coronariana.

À medida que os métodos técnicos para a medição do SNP se tornam mais eficientes, se tornará possível medir a variação em centenas, milhares ou dezenas de milhares de SNP em amostras de pacientes individuais como um exame laboratorial rotineiro. Embora a variação genética em 10.000 SNP em um único indivíduo pareça um número muito grande de exames a partir de uma perspectiva, ela contribui com apenas uma fração da variação genética total entre dois indivíduos escolhidos ao acaso. Esse ponto pode ser facilmente apreciado ao se notar que a taxa média de variação de nucleotídios entre dois indivíduos escolhidos ao acaso é de aproximadamente 1 em 1.000 nucleotídios, mas existem cerca de 3 bilhões de nucleotídios no genoma humano. Assim, 10.000 SNP por indivíduo demonstram apenas cerca de 0,3% da variação genética total que está presente. Contudo, esta conduta pode ser uma poderosa estratégia para avaliar a variação genética humana, porque a história das populações humanas é tal que muitos SNP estão presentes nos chamados **bloqueios de haplotipo**, de tal modo que a identidade de um SNP pode ser usada para predizer a identidade dos SNP adjacentes.

O tamanho dos bloqueios de haplotipo dentro do genoma humano é altamente influenciado, podendo variar desde vários milhares a vários milhões de nucleotídios. Além disso, o fenômeno geral dos bloqueios de haplotipo, onde a freqüência da população de uma região cromossomial com um conjunto específico de SNP é diferente daquela que seria predita a partir da freqüência de população de SNP individuais, constitui um exemplo específico de **desequilíbrio de ligação**. Uma das metas do Projeto Genoma Humano atualmente consiste em determinar os padrões de desequilíbrio de ligação e bloqueios de haplotipo para todo o genoma humano em diferentes populações. Essa informação permitirá efetuar estudos de controle de casos epidemiológicos, onde os chamados SNP de identificação de haplotipo (que predizem a presença de bloqueios de haplotipos) são examinados em uma escala de genoma total. Essa conduta representa um projeto de estudo referido como "associação genômica total" e oferece o potencial para melhor compreender, diagnosticar e, mais adiante, tratar um grande número de doenças humanas.

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 1

*Um menino de 4 anos de idade é trazido com dor e inchaço na coxa direita depois de uma queda em casa. Uma radiografia revela fratura aguda do fêmur direito. A inquirição da mãe revela que o menino teve duas outras fraturas conhecidas — úmero esquerdo e tíbia esquerda — ambas com traumatismo mínimo. A história familiar é notável para um problema ósseo no pai do menino, durante a infância, que melhorou à medida que cresceu até a vida adulta. É aventado um diagnóstico de osteogênese imperfeita.*

Questões

**A.** *Quais são os quatro tipos de osteogênese imperfeita? Como são transmitidos geneticamente?*

**B.** *Quais os dois tipos mais prováveis neste paciente? Como poderiam ser diferenciados clinicamente?*

**C.** *A pesquisa adicional resulta em um diagnóstico de osteogênese imperfeita do tipo I. Quais características clínicas o menino pode esperar na vida adulta?*

**D.** *Qual é a patogenia da doença deste paciente?*

### CASO 2

*Uma mulher jovem é indicada para receber aconselhamento genético. Ela tem um filho de 3 anos de idade com retardo do desenvolvimento e hiperextensibilidade das pequenas articulações. O pediatra diagnosticou o retardamento mental associado ao X frágil. Atualmente, ela está grávida de seu segundo filho, com 14 semanas de gestação. A história familiar não é digna de nota.*

Questões

**A.** *Qual é a mutação genética responsável pelo retardamento mental associado ao X frágil? Como ela provoca a síndrome clínica do retardo do desenvolvimento, hiperextensibilidade articular, testículos grandes e anormalidades faciais?*

**B.** *Qual dos pais é o provável portador da mutação genética? Explique por que esse pai e os avós não são geneticamente acometidos.*

**C.** *Qual é a probabilidade de o feto estar acometido?*

### CASO 3

*Uma mulher de 40 anos de idade, casada recentemente e grávida pela primeira vez, vem à clínica com uma pergunta sobre as possibilidades de ter "uma criança com síndrome de Down".*

Questões

**A.** *Qual é a taxa de ocorrência de síndrome de Down na população geral? Quais são algumas de suas características clínicas comuns?*

**B.** *Que anormalidades genéticas importantes estão associadas à síndrome de Down? Como essas anormalidades poderiam levar às características clínicas da síndrome de Down?*

**C.** *Como a idade desta mulher poderia contribuir para o risco de ter uma criança com síndrome de Down?*

### CASO 4

*Um neonato do sexo feminino, com ascendência judia iemenita, apresenta-se na clínica pediátrica. Um teste de triagem para a fenilcetonúria foi sugestivo da doença.*

Questões

**A.** *Qual é a incidência de fenilcetonúria na população geral? Como o risco difere entre os grupos étnicos?*

**B.** *Qual é o defeito primário na fenilcetonúria?*

**C.** *Quais são as manifestações clínicas da fenilcetonúria? Qual é a fisiopatologia subjacente a elas?*

**D.** *Como a fenilcetonúria pode ser tratada?*

**E.** *Quando essa criança estiver em idade reprodutiva, o que deverá ser dito a ela sobre os riscos para seus filhos quando ela engravidar?*

## BIBLIOGRAFIA


### Geral

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: *Genetics in Medicine*, 6th ed. Saunders, 2001.

Scriver C *et al* (editors): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease,* 8th ed. McGraw-Hill, 2001.

### Osteogênese imperfeita

Byers PH: Osteogenesis imperfecta: Perspectives and opportunities. Curr Opin Pediatr 2000;12:603.

Lund AM *et al*: Parental mosaicism and autosomal dominant mutations causing structural abnormalities of collagen I are frequent in families with osteogenesis imperfecta type III/IV. Acta Paediatr 1997;86:711.

Myllyharju J, Kivirikko KI: Collagens and collagen-related diseases. Ann Med 2001;33:7.

Rauch F, Glorieux FH: Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004;363:1377.

Willing MC *et al*: Premature chain termination is a unifying mechanism for COL1A1 null alleles in osteogenesis imperfecta type I cell strains. Am J Hum Genet 1996;59:799.

### Fenilcetonúria

Blau N, Scriver CR: New approaches to treat PKU: How far are we? Mol Genet Metab 2004;81:1.

Enns GM *et al*: Molecular correlations in phenylketonuria: Mutation patterns and corresponding biochemical and clinical phenotypes in a heterogeneous California population. Pediatr Res 1999;46:594.

Hanley WB: Adult phenylketonuria. Am J Med 2004;117:590.

Koch R *et al*: The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984–2002. Pediatrics 2003;112:1523.

### Retardamento mental associado ao X frágil

Chiurazzi P *et al*: Understanding the biological underpinnings of fragile X syndrome. Curr Opin Pediatr 2003;15:559.

Darnell JC *et al*: Fragile X mental retardation protein targets G quartet mRNAs important for neuronal function. Cell 2001;107:489.

Hagerman PJ, Hagerman RJ: Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2004;10:25.

Kooy RF *et al*: Fragile X syndrome at the turn of the century. Mol Med Today 2000;6:193.

### LHON, MERFF e doenças mitocondriais

Chalmers RM, Schapira AH: Clinical, biochemical and molecular genetic features of Leber's hereditary optic neuropathy. Biochim Biophys Acta 1999;1410:147.

Dahl HH, Thorburn DR: Mitochondrial diseases: Beyond the magic circle. Am J Med Genet 2001;106:1.

Delgado-Escueta AV *et al*: Advances in the genetics of progressive myoclonus epilepsy. Am J Med Genet 2001;106:129.

DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial DNA mutations in human disease. Am J Med Genet 2001;106:18.

Graeber MB, Muller U: Recent developments in the molecular genetics of mitochondrial disorders. J Neurol Sci 1998;153:251.

Shoffner JM, Wallace DC: Oxidative phosphorylation diseases. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. Scriver CR *et al* (editors). McGraw-Hill, 2000.

Thorburn DR, Dahl HH: Mitochondrial disorders: Genetics, counseling, prenatal diagnosis and reproductive options. Am J Med Genet 2001;106:102.

### Síndrome de Down

Antonarakis SE *et al*: Chromosome 21 and Down syndrome: From genomics to pathophysiology. Nat Rev Genet 2004;5:725.

Epstein CJ: Down syndrome. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. Scriver CR *et al* (editors). McGraw-Hill, 2000.

Gardiner K, Davisson M: The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome. Genome Biol 2000;1:1.

Hassold T, Hunt P: To err (meiotically) is human: The genesis of human aneuploidy. Nat Rev Genet 2001;2:280.

Reeves RH *et al*: Too much of a good thing: Mechanisms of gene action in Down syndrome. Trends Genet 2001;17:83.

### O Projeto Genoma Humano e a variação genética humana

Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine — A primer. N Engl J Med 2002;347:1512.

Risch NJ: Searching for genetic determinants in the new millennium. Nature 2000;405:847.

Song Y *et al*: Meta-analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. Ann Intern Med 2004;141:137.

Wall JD, Pritchard JK: Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. Nat Rev Genet 2003;4:587.

Zondervan KT, Cardon LR: The complex interplay among factors that influence allelic association. Nat Rev Genet 2004;5:89.

# Distúrbios do sistema imune

3

*Jeffrey L. Kishiyama, MD*

| | |
|---|---|
| **AIDS** | Síndrome da imunodeficiência adquirida |
| **CAA** | Célula apresentadora de antígeno |
| **cAMP** | Monofosfato de adenosina cíclico |
| **CCDA** | Citotoxicidade celular dependente de anticorpo |
| **CD** | Grupos de diferenciação |
| **CD4** | Subgrupo das células T auxiliares |
| **CD8** | Subgrupo das células T citotóxicas ou supressoras |
| **Célula LAK** | Célula destruidora ativada por linfocinas |
| **CXCR5** | Quimiorreceptor 5 da subfamília CXC |
| **DAA** | Desaminase da adenosina |
| **DICG** | Doença de imunodeficiência combinada grave |
| **DICGX** | Distúrbio de imunodeficiência combinada grave ligada ao X |
| **F(ab)** | Fragmento de ligação ao antígeno |
| **FAP** | Fator de ativação plaquetária |
| **Fc** | Fragmento cristalizável |
| **FcεRI** | Receptor de IgE de grande afinidade |
| **FcγR** | Receptor Fc gama |
| **FNT** | Fator de necrose tumoral |
| **GAR** | Gene ativador da recombinação |
| **GM-CSF** | Fator de estimulação das colônias de granulócitos-macrófagos |
| **HIV** | Vírus da imunodeficiência humana |
| **HPV** | Papilomavírus humano |
| **ICAM-1** | Molécula 1 de adesão intercelular |
| **Ig** | Imunoglobulina |
| **IGIV** | Imunoglobulina intravenosa |
| **IL-1, IL-2 etc.** | Interleucina-1, interleucina-2 etc. |
| **INF-γ** | Interferona γ |
| **JAK** | Cinase de Janus |
| **LCT** | Linfócito citotóxico |
| **LPS** | Lipopolissacarídio |
| **MHC** | Complexo de histocompatibilidade principal |
| **NADPH** | Fosfato dinucleotídio de adenina nicotinamida |
| **NK** | Células destruidoras naturais |
| **PGD** | Prostaglandina D |
| **PIV** | Peptídio intestinal vasoativo |
| **PNP** | Fosforilase dos nucleosídios purínicos |
| **PTK** | Tirosinocinase protéica |
| **RANTES** | Quimiocina regulada na ativação das células T normais, expressa e secretada |
| **RAST** | Teste radioalergoadsorvente |
| **R5CC** | Receptor 5 de quimiocina da s ubfamília CC |
| **RCT** | Receptor de células T |
| **TCB** | Tirosinocinase de Bruton |
| **$T_H1$** | Subtipo T1 de células auxiliares |
| **$T_H2$** | Subtipo T2 de células auxiliares |
| **TSH** | Hormônio estimulador da tireóide |
| **V-CAM-1** | Molécula 1 de adesão das células vasculares |
| **VHS** | Herpesvírus simples |
| **VHZ** | Herpesvírus-zoster |
| **ZAP-70** | Tirosinocinase protéica ZAP-70 |

A função do sistema imune é proteger o hospedeiro da invasão de microrganismos estranhos por meio da diferenciação entre o que é "próprio" e "não-próprio" (ou estranho). O sistema imune é fundamental à sobrevivência e seu funcionamento apropriado não apenas protege o hospedeiro dos fatores externos, como microrganismos ou toxinas, como também impede e repele os ataques de fatores endógenos, como tumores ou fenômenos auto-imunes. A disfunção ou a deficiência dos componentes do sistema imune causa várias doenças clínicas com manifestações e gravidade variáveis, tais como distúrbios atópicos, artrite reumatóide, imunodeficiência combinada grave e câncer. Este capítulo descreve a fisiologia complexa do sistema imune e as anormalidades que causam doenças por hipersensibilidade e imunodeficiência.

## ESTRUTURA E FUNÇÃO NORMAIS DO SISTEMA IMUNE

### ANATOMIA

#### Células do sistema imune

O sistema imune consiste em componentes específicos e inespecíficos que desempenham funções diferentes, embora sobrepostas. O sistema imune mediado por anticorpos e por células confere especificidade e memória para o reconhecimento dos

antígenos que já foram apresentados. O componente celular inespecífico é formado por células fagocitárias, enquanto as proteínas do complemento constituem os fatores plasmáticos inespecíficos primários. Apesar da sua falta de especificidade, esses componentes são essenciais porque são os principais responsáveis pela imunidade natural contra ampla variedade de microrganismos existentes no ambiente. O conhecimento dos componentes e da fisiologia da imunidade normal é essencial ao entendimento da fisiopatologia das doenças do sistema imune.

Os componentes celulares principais desse sistema são monócitos e macrófagos, linfócitos e a família das células granulocíticas, inclusive neutrófilos, eosinófilos e basófilos.

Os **fagócitos mononucleares** desempenham um papel central na resposta imune. Os macrófagos teciduais são derivados dos monócitos sanguíneos. Em resposta à estimulação antigênica, os macrófagos engolfam o antígeno (fagocitose) e, em seguida, processam-no e apresentam-no em uma forma reconhecível aos linfócitos T. Os macrófagos ativados secretam enzimas proteolíticas, metabólitos ativos do oxigênio (inclusive ânion superóxido e outros radicais de oxigênio), metabólitos do ácido araquidônico, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) e citocinas, como as interleucinas (IL-1), IL-6, IL-8 e o fator de necrose tumoral (FNT), entre outros. Muitas células dendríticas epiteliais (p. ex., células de Langerhans, oligodendrócitos) são da linhagem monocítica e têm como função processar e transportar o antígeno da pele, do aparelho respiratório e das superfícies do trato GI aos tecidos linfóides regionais.

Os **linfócitos** são responsáveis pelo reconhecimento específico do antígeno e pela memória imunológica, que são componentes da imunidade adaptativa. Com base em aspectos funcionais e fenotípicos, essas células são divididas em linfócitos B (bursa-derivados) e linfócitos T (timo-derivados). Sob o ponto de vista morfológico, os linfócitos B e T não podem ser diferenciados visualmente ao exame microscópico, mas a citometria de fluxo e a imunofenotipagem, por meio do reconhecimento dos marcadores da superfície celular e dos grupos de diferenciação (marcadores CD), conseguem diferenciar essas duas populações celulares. Cerca de 75% dos linfócitos sanguíneos circulantes são linfócitos T e 10 a 15% são linfócitos B; os demais são linfócitos não-B e não-T, geralmente descritos como "células nulas".

Entre as células nulas provavelmente estão alguns tipos celulares diferentes, inclusive as chamadas **células destruidoras naturais (*natural killer*, NK)**. Essas células parecem diferenciar-se dos outros linfócitos por seu tamanho ligeiramente maior, pelo nucléolo em forma de rim e pelo aspecto granuloso (linfócitos granulosos grandes). As células NK conseguem ligar-se à IgG porque possuem um receptor de membrana para a molécula desta imunoglobulina (FcγR). A citotoxicidade celular dependente de anticorpo (CCDA) ocorre quando um microrganismo ou uma célula são recobertos pelo anticorpo e destruídos pelas células NK. Alternativamente, as células NK podem destruir células infectadas por vírus ou células tumorais sem participação do anticorpo. Outras características das células NK são o reconhecimento dos antígenos sem restrições de histocompatibilidade principal, a inexistência de memória imunológica e a regulação da atividade por citocinas e metabólitos do ácido araquidônico.

Os **leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos)** são células granulocíticas que se originam da medula óssea e circulam no sangue e nos tecidos. As funções principais dessas células são a fagocitose antígeno-inespecífica e a destruição das partículas e dos microrganismos estranhos. Os neutrófilos contêm grânulos citoplasmáticos repletos de enzimas destrutivas e também podem produzir metabólitos oxidativos com propriedades antimicrobianas potentes, inclusive peróxido de hidrogênio, superóxido e ácido hipoaloso. A existência de receptores Fcγ na superfície dos neutrófilos também facilita a eliminação dos micróbios opsonizados pelo sistema reticuloendotelial.

Os **eosinófilos** são encontrados comumente nos focos inflamatórios ou nos locais de reatividade imune e desempenham um papel crucial na defesa do hospedeiro contra parasitos. Apesar de algumas semelhanças funcionais com os neutrófilos, os eosinófilos são significativamente menos eficazes do que estas últimas células em sua função fagocitária. Os eosinófilos desempenham funções moduladoras ou reguladoras em vários tipos de inflamação. Contudo, na resposta inflamatória das vias respiratórias dos pacientes asmáticos, as proteínas citotóxicas derivadas dos eosinófilos, inclusive a proteína básica principal, os mediadores lipídicos (p. ex., leucotrieno C4), os radicais de oxigênio e as citocinas (p. ex., IL-3) podem provocar lesão do epitélio respiratório e potencializar a resposta alérgica.

Os **basófilos** desempenham funções importantes nas respostas alérgicas imediatas e tardias. Essas células liberam alguns mediadores potentes das doenças inflamatórias alérgicas, inclusive histamina, leucotrienos, prostaglandinas e fator de ativação plaquetária (FAP), que produzem efeitos significativos nos vasos sanguíneos e na resposta inflamatória. Os basófilos estão presentes na circulação, têm receptores de grande afinidade pela IgE (FcεRI) e medeiam as respostas de hipersensibilidade imediata (alérgicas).

Durante muito tempo, o **epitélio**, assim como a pele, foram considerados simplesmente barreiras entre os meios externo e interno. Por exemplo, o epitélio que reveste as vias respiratórias superiores e inferiores contém cílios encarregados de remover as secreções das superfícies, impedindo a penetração de substâncias estranhas. Existem evidências de que o epitélio também possa desempenhar funções imunológicas: apresentar antígenos e produzir citocinas, como o fator estimulador das colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), IL-6 e IL-8. Algumas dessas citocinas podem atrair neutrófilos e prolongar a sobrevida dos eosinófilos. As células epiteliais podem produzir óxido nítrico, que tem efeitos vasodilatadores e broncodilatadores, e também desempenham funções importantes na neurotransmissão, na defesa imune, na citotoxicidade, na freqüência das oscilações ciliares e na secreção de muco.

## Órgãos do sistema imune

Vários tecidos e órgãos desempenham funções importantes para a defesa dos hospedeiros e podem ser classificados funcionalmente como sistema imune. Nos mamíferos, os órgãos linfóides principais são o timo e a medula óssea.

Todas as células do sistema imune derivam-se originalmente da **medula óssea**. As células-tronco pluripotenciais diferenciam-se em linfócitos, granulócitos, monócitos, eritrócitos e megacariócitos. Nos seres humanos, os linfócitos B estão encarregados de produzir anticorpos e sofrem maturação antígeno-independente inicial em células imunocompetentes na medula óssea. A deficiência ou a disfunção das células-tronco pluripotenciais, ou das diversas linhagens celulares que se desenvolvem das células-tronco, podem causar distúrbios de imunodeficiência com manifestações e gravidade variáveis.

O **timo** origina-se da terceira e quarta bolsas faríngeas embrionárias, tem como função produzir linfócitos T e é o órgão no qual tem início a diferenciação destas células. A estrutura reticulada do timo permite que quantidades significativas de

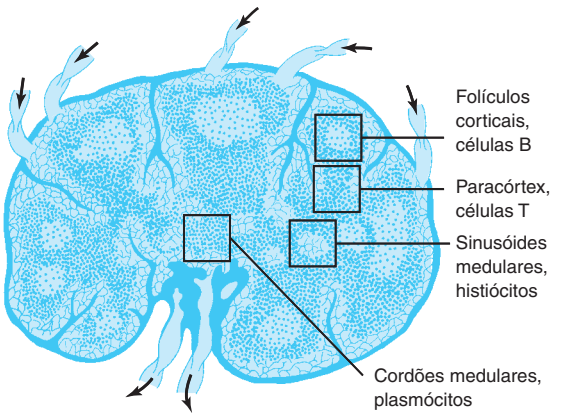



***Fig. 3.1*** **Anatomia do linfonodo normal.** (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3ª ed., publicado originalmente pela Appleton & Lange. Direitos autorais © 1998 da The McGraw-Hill Companies, Inc.)

linfócitos circulem em seu interior até se transformarem em células timo-derivadas plenamente imunocompetentes. Inicialmente, as células T em desenvolvimento no córtex tímico são selecionadas positivamente por sua capacidade de reconhecer os peptídios próprios (*i. e.*, complexo de histocompatibilidade principal [MHC]). Com a seleção negativa subseqüente, as células T que reconhecem avidamente os peptídios próprios são destruídas, resultando na eliminação dos clones auto-reativos deletérios. Em alguns modelos de roedores, as doenças auto-imunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, podem desenvolver-se nos camundongos com distúrbios dos processos de apoptose (morte celular programada) das células T que reconhecem antígenos próprios. O timo também regula a função imune por meio da secreção de vários hormônios que promovem a diferenciação dos linfócitos T e são essenciais à imunidade mediada pelas células T.

Nos mamíferos, os **linfonodos,** o **baço** e os **tecidos linfóides entéricos** são órgãos linfóides secundários interligados pelos vasos sanguíneos e linfáticos. Através desses vasos, os linfócitos circulam e recirculam, respondem a antígenos e retransmitem a experiência específica dessa exposição antigênica a todas as partes do sistema linfóide.

Os linfonodos estão dispostos estrategicamente por todo o sistema vascular e são os órgãos principais do sistema imune responsáveis por localizar e impedir a disseminação das infecções. Os linfonodos têm estrutura básica de células e fibras reticulares dispostas de forma a constituir o **córtex** e a **medula**. Os linfócitos B, precursores das células que sintetizam anticorpos (**plasmócitos**), estão presentes no córtex (folículos e centros germinativos) e também na medula. Os linfócitos T são encontrados principalmente nas áreas medulares e paracorticais do linfonodo (Fig. 3.1).

O baço é dividido estrutural e funcionalmente em áreas com predomínio de linfócitos B e T, semelhantes às que existem no linfonodo. O baço filtra e processa os antígenos presentes no sangue.

Os **tecidos linfóides entéricos** incluem os tonsilos, as placas de Peyer do intestino delgado e o apêndice. Assim como ocorre com os linfonodos e o baço, esses tecidos mostram áreas separadas dependentes dos linfócitos B e dos linfócitos T. As respostas imunes das mucosas tendem a produzir IgA antígeno-específica e, com alguns antígenos administrados por via oral, pode haver anergia ou tolerância das células T em vez da estimulação imune.

As **vias neuroniais** como os nervos simpáticos, parassimpáticos e sensoriais periféricos podem desempenhar funções importantes na inflamação. As respostas simpáticas e parassimpáticas das vias nasais e dos pulmões foram descritas há décadas. As funções dos **neuropeptídios** (p. ex., neuropeptídio Y, substância P, peptídio relacionado com o gene da calcitonina e peptídio intestinal vasoativo) na regulação do tônus vascular, da atividade da musculatura lisa das vias respiratórias, na permeabilidade vascular, na resistência das vias respiratórias nasais, na quimiotaxia celular, na expressão das citocinas, na proliferação das células epiteliais e dos fibroblastos e na secreção de muco foram esclarecidas mais recentemente.

## Mediadores inflamatórios

Durante as respostas imunes, os mediadores são liberados ou formados para coordenar e regular as atividades das células imunes e gerar respostas fisiológicas ou citotóxicas. O **sistema complemento** consiste em proteínas plasmáticas que são ativadas pela formação de imunocomplexos (antígeno-anticorpo) ou estimuladas por certas proteínas da superfície microbiana. Depois da ativação proteolítica, o sistema complemento gera proteínas que potencializam a opsonização, a fagocitose e a citólise dos microrganismos. Curiosamente, as deficiências hereditárias dos componentes iniciais da via clássica do complemento (C1, C4, C2) estão associadas às doenças auto-imunes mediadas por imunocomplexos. Em particular, as deficiências de C3 estão associadas ao aumento da suscetibilidade às infecções, enquanto as deficiências dos componentes finais da via clássica (C5-C9) estão associadas às infecções recidivantes por *Neisseria*. As **citocinas** são mediadores solúveis produzidos depois da estimulação imune, que modulam as respostas imunes e inflamatórias. Essas citocinas podem atuar local ou sistemicamente e podem ser redundantes em suas ações (Quadro 3.1).

### AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Quais são os constituintes específicos e inespecíficos dos compartimentos celulares e não-celulares do sistema imune?*
2. *Qual é o papel dos macrófagos no sistema imune? Cite alguns dos produtos secretados por essas células.*
3. *Quais são os tipos de linfócitos e como eles podem ser diferenciados?*
4. *Qual é a função dos linfócitos no sistema imune? Cite alguns dos produtos que essas células secretam.*
5. *Qual é a função dos eosinófilos no sistema imune? Cite alguns dos produtos que essas células secretam.*
6. *Qual é a função dos basófilos no sistema imune? Cite alguns dos produtos que essas células secretam.*
7. *Qual é a função das células epiteliais no sistema imune? Cite alguns dos produtos secretados pelo epitélio.*
8. *Quais são os órgãos linfóides primários e secundários e quais são as funções que eles desempenham no funcionamento normal do sistema imune?*

***Quadro 3.1*** Citocinas e suas funções

| Citocina | Fonte celular principal | Efeito principal |
|---|---|---|
| INF-γ | Linfócitos T, células NK | Hiper-regulação das moléculas de adesão e do MHC, estimulação da atividade dos macrófagos e das CAA |
| IL-1 | Macrófago | Pirógeno endógeno, ativação das células endoteliais, induz os reagentes da fase aguda |
| IL-2 | Linfócitos T | Fator de crescimento e de regulação das células T, ativação dos linfócitos B e das células destruidoras naturais (NK) |
| IL-3 | Linfócitos T | Fator de crescimento hematopoiético |
| IL-4 | Linfócitos T, mastócitos | Induz a síntese de IgE e as respostas $T_H2$ |
| IL-5 | Linfócitos T | Fator de ativação e proliferação dos eosinófilos, fator de ativação dos linfócitos B |
| IL-6 | Macrófagos, linfócitos T, células endoteliais | Induz a síntese das Ig e dos reagentes da fase aguda |
| IL-7 | Medula óssea | Fator de crescimento e diferenciação dos linfócitos B e T |
| IL-8 | Macrófagos, neutrófilos, células endoteliais e epiteliais | Fator quimiotáxico para leucócitos |
| IL-10 | Linfócitos T, macrófagos | Inibe a apresentação dos antígenos e as respostas às citocinas |
| IL-12 | Macrófagos | Induz as respostas $T_H1$ |
| IL-13 | Linfócitos T, mastócitos | Induz as respostas à IgE |
| GM-CSF | Macrófagos, linfócitos T | Fator de crescimento hematopoiético para neutrófilos, eosinófilos e macrófagos |
| TGF-β | Plaquetas | Modulador imune para leucócitos, fator de proliferação tecidual para cicatrização das feridas |
| FNT-α | Macrófagos, linfócitos T | Pirógeno endógeno; ativa neutrófilos, células endoteliais e reagentes da fase aguda; estimula a angiogênese e a coagulação |

## FISIOLOGIA

### 1. Imunidades inata e adaptativa

Os seres vivos mostram dois níveis de resposta contra as invasões externas: o **sistema inato** de imunidade natural e o **sistema adaptativo**, que é adquirido. A imunidade inata está presente desde o nascimento, pode ser ativada rapidamente e é inespecífica em suas atividades. A superfície da pele funciona como primeira linha de defesa do sistema imune inato, enquanto as enzimas, a via alternativa do sistema complemento, as proteínas da fase aguda, as células NK e as citocinas constituem barreiras adicionais de proteção. Os microrganismos mais evoluídos desenvolveram sistemas imunes adaptativos ativados pela exposição aos agentes estranhos, que conseguiram evadir ou penetrar nas defesas imunes inatas. O sistema imune adaptativo caracteriza-se por **especificidade** para cada agente estranho e por **memória imunológica**, que torna possível uma resposta mais intensa nas exposições subseqüentes aos mesmos agentes ou aos antígenos relacionados. A exposição do sistema imune adaptativo a um estímulo desencadeia uma seqüência complexa de eventos que inicia a ativação dos linfócitos, a produção de anticorpos e células efetoras e, por fim, a eliminação do microrganismo invasor.

### 2. Antígenos (imunógenos)

As substâncias estranhas capazes de induzir respostas imunes são conhecidas como **antígenos** ou **imunógenos**. O termo antigenicidade (imunogenicidade) refere-se à capacidade que a substância tem de reagir com os produtos do sistema imune adaptativo (*i. e.*, anticorpos ou receptores das células T). Os agentes estranhos complexos possuem vários componentes imunogênicos diferentes. Algumas estimativas sugerem que o sistema imune humano possa responder a $10^7$ a $10^9$ antígenos diferentes, um repertório assombrosamente diverso. A maioria dos antígenos é de proteínas, embora os carboidratos puros também possam ser antigênicos. A resposta imune a um antígeno específico depende da via de entrada da substância estranha. Normalmente, as substâncias transportadas pelo sangue são removidas pelo baço. Os antígenos que entram pela pele podem desencadear uma resposta inflamatória local envolvendo vasos linfáticos aferentes e linfonodos regionais. A entrada das substâncias estranhas através das superfícies mucosas (sistema respiratório ou GI) estimula a produção de anticorpos locais. Os antígenos solúveis são transportados aos tecidos linfóides regionais por meio dos vasos linfáticos aferentes, enquanto outros antígenos são transportados pelas células dendríticas fagocitárias. Os órgãos linfóides periféricos regionais e o baço são estruturas onde ocorrem respostas imunes concentradas ao antígeno por meio dos linfócitos recirculantes e das **células apresentadoras de antígeno (CAA)**. No mínimo 10 receptores *Toll-like* humanos contribuem para a imunidade inata por reconhecerem seqüências microbianas comuns (como os LPS) e ativarem as reações que desencadeiam respostas imunes específicas.

### 3. A resposta imune

As funções principais do sistema imune são diferenciar entre o que é próprio e não-próprio e eliminar as substâncias estranhas

(Fig. 3.2). Uma rede complexa de células especializadas, órgãos e fatores biológicos é necessária ao reconhecimento e à eliminação subseqüente dos antígenos estranhos. Essas interações celulares complexas dependem de microambientes especializados nos quais as células podem colaborar eficientemente. Os linfócitos B e T precisam migrar por todo o corpo para aumentar as chances de encontrarem antígenos para os quais possuem especificidade. As respostas imunes aos antígenos transportados pelo sangue geralmente são iniciadas no baço, enquanto as respostas teciduais aos microrganismos ocorrem nos linfonodos locais. Os antígenos introduzidos por inalação ou ingestão ativam as células dos tecidos linfóides associados à mucosa. Entre as vias principais de eliminação dos antígenos estão a destruição direta das células-alvo por um subgrupo de células T conhecidas como **linfócitos T citotóxicos (resposta celular)** e a eliminação do antígeno por reações mediadas por anticorpos depois das interações entre os linfócitos B e T (**resposta humoral**). A série de eventos que iniciam a resposta imune inclui o processamento e a apresentação do antígeno, o reconhecimento e a ativação dos linfócitos, as respostas imunes celulares ou humorais e a destruição ou eliminação do antígeno.

## Processamento e apresentação do antígeno

A maioria dos antígenos estranhos não é reconhecida pelo sistema imune em sua constituição original e precisa ser captada e processada pelas **CAA** especializadas, que expressam constitucionalmente moléculas do MHC classe II e moléculas co-esti-

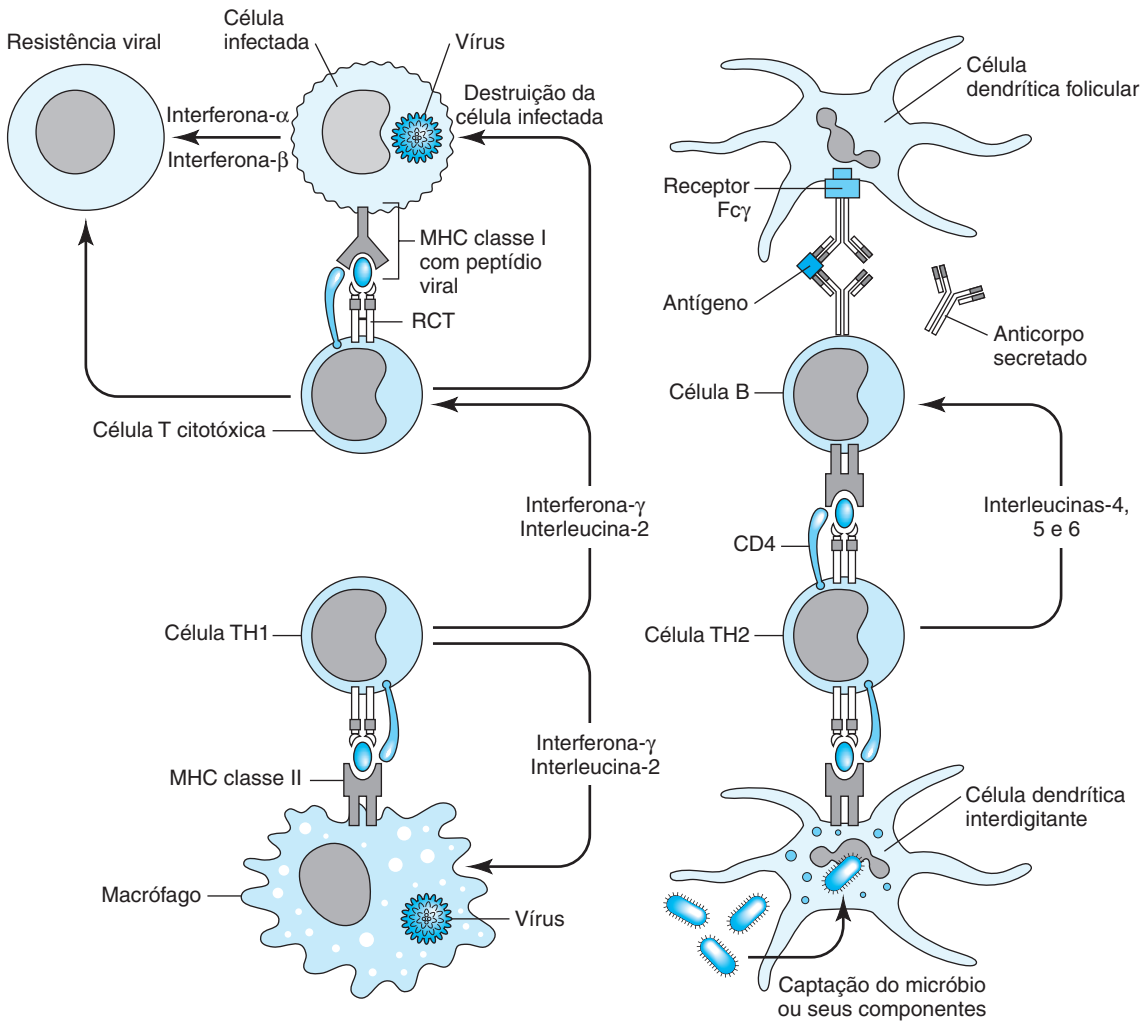



***Fig. 3.2*** Resposta imune normal. A resposta das células T citotóxicas está ilustrada no lado esquerdo da figura, enquanto a resposta das células T auxiliares está à direita. Como se pode observar à esquerda, a maioria das células T CD8 reconhece o antígeno processado pelas moléculas do MHC classe I e destrói as células infectadas, impedindo, dessa forma a replicação viral. As células T ativadas secretam interferona-γ que, junto com as interferonas α e β secretadas pelas células infectadas, produzem resistência celular à infecção viral. À direita e na parte inferior, as células CD4 auxiliares (células $T_H1$ e $T_H2$) reconhecem o antígeno processado pelas moléculas MHC classe II. As células $T_H1$ secretam interferona-γ e interleucina-2, que ativam os macrófagos e as células T citotóxicas para destruir os microrganismos intracelulares; as células $T_H2$ secretam as interleucinas 4, 5 e 6, que ajudam as células B a secretar anticorpos protetores. Os linfócitos B reconhecem antígenos diretamente ou na forma de imunocomplexos nas células dendríticas foliculares dos centros germinativos. (Reproduzido, com autorização, de Delves PJ, Roitt IM: The immune system: Second of two parts. N Engl J Med 2000;343:113.)

muladoras acessórias em suas superfícies. Essas células especializadas são macrófagos, células dendríticas do tecido linfóide, células de Langerhans da pele, células de Kupffer do fígado, células da micróglia do sistema nervoso e linfócitos B. As células dendríticas do baço e dos linfonodos podem ser as CAA principais durante a resposta imune primária. Depois do contato com os imunógenos, as CAA interiorizam a substância estranha por fagocitose ou pinocitose, modificam sua estrutura original e exibem fragmentos antigênicos da proteína original em suas superfícies em combinação com as moléculas do MHC classe II (ver discussão subseqüente). Os antígenos independentes das células T, como os polissacarídios, podem ativar as células B sem participação dos linfócitos T. Esses antígenos ligam-se aos receptores das células B e, em combinação com sinais ativadores produzidos por vários tipos celulares, ativam diretamente os linfócitos B. Entretanto, a maioria dos antígenos precisa ser interiorizada e processada pelas células B ou por outras CAA para que possa ser reconhecida posteriormente pelos linfócitos T CD4.

## Reconhecimento e ativação dos linfócitos T

O reconhecimento do antígeno processado pelas células T especializadas conhecidas como **linfócitos T auxiliares (CD4)** e a ativação subseqüente destas células constituem eventos fundamentais à resposta imune. Os linfócitos T auxiliares coordenam as diversas células e os vários sinais biológicos (citocinas) necessários à geração da resposta imune. Os linfócitos T CD4 ativados são predominantemente células auxiliares secretoras de citocinas, enquanto os linfócitos T CD8 são basicamente células destruidoras citotóxicas. Existem no mínimo três subtipos de linfócitos T CD4 auxiliares, que diferem quanto aos seus padrões fenotípicos de síntese e secreção de citocinas. Todos os subtipos de células T auxiliares — **$T_H1$, $T_H2$** e **$T_H3$** — são derivados de um mesmo precursor, mas sua diferenciação é determinada pelos estímulos e pelas citocinas presentes durante as fases iniciais do seu desenvolvimento. As células **$T_H1$** desenvolvem-se em presença da IL-12 secretada pelos macrófagos ativados, especialmente nos processos infecciosos com micróbios intracelulares. Essas células produzem interferona-γ (INF-γ) e FNT-β, mas não sintetizam IL-4 e IL-5 e parecem participar da imunidade celular e das reações de hipersensibilidade tardia do tipo IV. As células **$T_H2$** desenvolvem-se em presença da IL-4, secretam IL-4, IL-5 e IL-13 (mas não INF-γ e FNT-β) e foram implicadas nas respostas aos alergênios e aos helmintos. O subtipo **$T_H3$** parece ser formado por células reguladoras que secretam TGF-β.

Os linfócitos T auxiliares reconhecem o antígeno processado exposto pelas CAA apenas se ele estiver combinado com as proteínas polimórficas da superfície celular, conhecidas como **complexo de histocompatibilidade principal (MHC)**. O processo de reconhecimento simultâneo é referido como **restrição do MHC**. Os antígenos estranhos exógenos que dependem da resposta mediada por anticorpos são expressos em combinação com as estruturas do **MHC classe II**. Apenas as CAA especializadas podem expressar moléculas do MHC classe II.

O complexo formado pelo antígeno combinado com as moléculas do MHC classe II constitui o epítopo que é reconhecido pelos **receptores das células T** específicos do antígeno existentes na superfície das moléculas CD4. O receptor das células T é formado por seis produtos genéticos: subunidades α e β do receptor, CD3 (subunidades γ e δ e duas subunidades ε) e cadeias $\xi_2$. Além da ligação ao antígeno modificado, a ativação das células T depende da co-estimulação das **moléculas acessórias**. As moléculas acessórias das células T combinam-se com os ligandos encontrados nas CAA, nas células epiteliais, no endotélio vascular e na matriz extracelular e controlam a função ou o retorno subseqüente destas células (Quadro 3.2). Um grupo de moléculas acessórias conhecidas como **moléculas de adesão**, inclusive representantes das famílias das integrinas e selectinas, medeia a adesão e a migração dos leucócitos para os focos inflamatórios. Hoje, os produtos biológicos que bloqueiam alguns desses eventos co-estimuladores estão sendo estudados como agentes terapêuticos potenciais para evitar a rejeição de órgãos transplantados e tratar algumas doenças autoimunes. Na ausência desses sinais, a célula T pode tornar-se "tolerante", ou evoluir para apoptose em vez de ser ativada. (O termo tolerantismo refere-se à indução de tolerância por meio da combinação de baixa afinidade do receptor das células T, através do qual a administração oral de pequenas quantidades de peptídios agonistas induz tolerância imunológica.)

Antes que a célula T ativada possa diferenciar-se, proliferar, produzir citocinas ou participar da destruição de outras células, o sinal de ativação precisa ser transferido para dentro do citoplasma ou do núcleo da célula. As principais moléculas de sinalização do complexo receptor das células T parecem ser o CD3ε e o homodímero ou heterodímero ξ. A presença de componentes de ativação da tirosina do imunorreceptor associados a cada complexo receptor da célula T facilita a amplificação dos sinais. A ligação da ZAP-70, uma tirosinocinase da família Syk (PTK), ao CD3ε e às subunidades ξ depois da sua fosforilação é essencial à sinalização subseqüente. Uma outra enzima importante à ativação das células T é o CD45, uma tirosinofos-

***Quadro 3.2*** Moléculas de superfície dos linfócitos T e das CAA e suas interações

| Receptor de superfície do linfócito T | Contra-receptor da CAA | Função e efeito |
|---|---|---|
| Receptor da célula T (CD3) | Antígeno processado + complexo do MHC | Apresentação do antígeno |
| CD4 | MHC classe II | Apresentação do antígeno ao linfócito T pela CAA |
| CD8 | MHC classe I | Apresentação do antígeno ao linfócito T citotóxico |
| Ligando do CD40 (CD154) | CD40 | Ativação dos linfócitos B induzidos por linfócitos T |
| CD28 | B7 | Proliferação e diferenciação dos linfócitos T |
| CTLA-4 | B7 | Anergia dos linfócitos T |
| LFA-1 | ICAM-1 | Adesão |

fatase protéica. A participação fundamental dessas enzimas no desenvolvimento dos linfócitos foi realçada pela descoberta das síndromes de deficiência de ZAP-70 e CD45; estes distúrbios causam vários tipos de imunodeficiência combinada grave (ver Doenças de imunodeficiência primária).

A ativação das células T não ocorre isoladamente, mas também depende das citocinas presentes. Por um mecanismo autócrino verdadeiro, as CAA envolvidas com a apresentação do antígeno liberam **IL-1**, que estimula a secreção de **IL-2** e **INF-γ** pelas células CD4. A IL-2 funciona como realimentação para a estimulação da expressão de mais **receptores da IL-2** na superfície das células CD4 e estimula a produção de vários fatores de diferenciação e crescimento celulares (**citocinas**) pelos linfócitos CD4 ativados. A indução da expressão da IL-2 é particularmente crítica para os linfócitos T. A ciclosporina e o tacrolimus (FK506), dois agentes imunossupressores utilizados na profilaxia da rejeição dos transplantes de órgãos, atuam por meio da hiporregulação da síntese de IL-2 pelas células T.

## Células efetoras CD8 (Resposta imune celular)

Os linfócitos T citotóxicos eliminam as células-alvo (células infectadas por vírus, tumores ou tecidos estranhos) e, dessa forma, constituem a resposta imune celular. Os linfócitos T citotóxicos diferem dos linfócitos T auxiliares porque expressam o antígeno de superfície CD8 e reconhecem antígenos ligados às proteínas do **MHC classe I** da superfície celular. Os microrganismos patogênicos cujas proteínas chegam ao citoplasma das células (p. ex., parasitos da malária) ou pela expressão dos seus genes no citoplasma das células infectadas (p. ex., vírus) estimulam as respostas dos linfócitos T CD8 restritos pelo complexo MHC classe I. Todas as células somáticas podem expressar moléculas do MHC classe I. Existem dois mecanismos principais para a destruição das células-alvo. Um deles envolve a secreção de perforina, uma molécula relacionada com o C9 que se insere na membrana plasmática das células-alvo junto com as proteases serínicas conhecidas como granzimas, resultando na destruição osmótica da célula. O segundo mecanismo envolve a expressão do ligando Fas na superfície dos linfócitos T citotóxicos, que se ligam ao Fas na membrana da célula-alvo para induzir a apoptose. Além de destruir diretamente as células infectadas, os linfócitos T CD8 podem elaborar algumas citocinas, inclusive FNT-α e linfotoxina.

## Ativação dos linfócitos B (Resposta imune humoral)

A secreção das citocinas IL-2, IL-4, IL-5 e IL-6 pelos linfócitos T auxiliares ativados estimula a proliferação e a diferenciação terminal dos linfócitos B em células produtoras de anticorpos conhecidas como plasmócitos, que secretam anticorpo específico para o antígeno. As células T também regulam a imunidade humoral por meio da expressão ativação-dependente da proteína **ligando do CD40** na membrana. O ligando do CD40 liga-se ao **receptor CD40** na superfície das células B, estimulando a apoptose (morte celular programada) ou ativação da síntese de imunoglobulina, de acordo com a necessidade. A importância da combinação do ligando do CD40 com o próprio CD40 na imunidade humoral normal é realçada pela síndrome da imunodeficiência congênita com hiper-IgM ligada ao X. Uma anormalidade na síntese do ligando do CD40 das células T ativadas resulta na "comutação de isótipos" e na secreção de níveis exagerados de IgM, com produção deficiente subseqüente de IgG e IgA bem como depressão da imunidade humoral.

Embora sua função principal seja sintetizar imunoglobulinas, os linfócitos B também podem ligar-se e interiorizar diretamente o antígeno estranho, processar este antígeno e apresentá-lo aos linfócitos T CD4. Um grupo de linfócitos B ativados pode diferenciar-se em **células de memória**, que respondem mais rápida e eficazmente às exposições subseqüentes às estruturas antigênicas idênticas ou muito semelhantes.

## Estrutura e função do anticorpo

Os anticorpos são **imunoglobulinas** dirigidas contra antígenos específicos. Eles são proteínas que se combinam especificamente com os antígenos e estimulam a resposta imune humoral (mediada por anticorpos). As imunoglobulinas circulantes possuem especificidade que as capacita a combinar-se com uma estrutura antigênica específica. As respostas imunes humorais resultam na produção de um repertório variável de anticorpos, que os tornam capazes de combinar-se com grande variedade de antígenos. Essa diversidade depende de recombinações complexas do DNA e do processamento do RNA dentro dos linfócitos B nos estágios iniciais do seu desenvolvimento ontogênico.

Todas as moléculas de imunoglobulina têm em comum uma estrutura polipeptídica de quatro cadeias, duas leves e duas pesadas (Fig. 3.3). Cada cadeia possui uma porção aminoterminal que contém a **região variável (V)** e uma porção carboxiterminal que contém quatro ou cinco **regiões constantes (C)**. As regiões V são estruturas altamente variáveis que formam o local de ligação dos antígenos, enquanto os domínios C possibilitam as funções efetoras das moléculas. As cinco classes (**isótipos**) das imunoglobulinas são **IgG, IgA, IgM, IgD** e **IgE** e são definidas com base nas diferenças da região C das cadeias pesadas. Os diferentes isótipos contribuem para as diversas funções efetoras com base na capacidade de a molécula ligar-se aos receptores específicos e sua eficiência para fixar complemento sérico. Depois da ligação ao antígeno, as imunoglobulinas desempenham várias funções biológicas secundárias, inclusive fixação de complemento, neutralização de vírus ou toxinas, transferência placentária e imunização passiva dos recém-nascidos e facilitação da fagocitose (**opsonização**), todos componentes das defesas do hospedeiro contra as doenças.

## Mecanismos humorais da eliminação do antígeno

Os anticorpos podem resultar na eliminação do antígeno estranho por alguns mecanismos diferentes. A ligação do anticorpo às toxinas bacterianas ou aos venenos estranhos promove a eliminação desses imunocomplexos antígeno-anticorpo pelo sistema reticuloendotelial. Os anticorpos podem recobrir as superfícies das bactérias, favorecendo sua eliminação pelos macrófagos por meio de um processo conhecido como opsonização. Algumas classes de anticorpos podem formar complexos com os antígenos e ativar os componentes seqüenciais do sistema complemento, culminando na destruição da célula-alvo. Por fim, a classe principal de anticorpo (IgG) pode ligar-se às células NK que, em seguida, formam complexos com as células-alvo e liberam citotoxinas (ver discussão anterior sobre citotoxicidade celular dependente do anticorpo).

Depois da eliminação bem-sucedida do antígeno, o sistema imune utiliza vários mecanismos para voltar à homeostasia

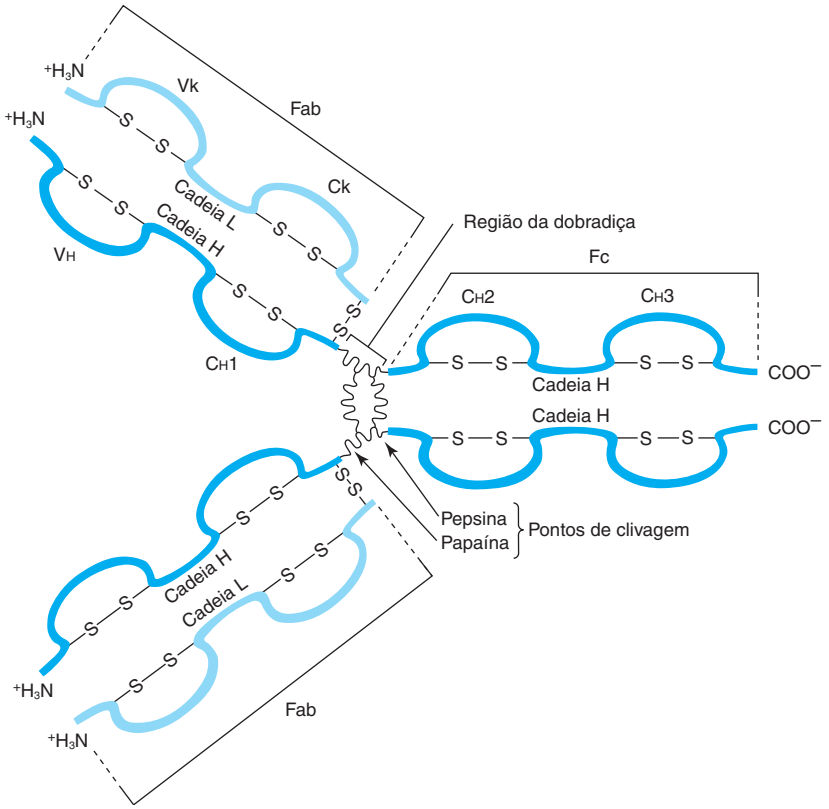



***Fig. 3.3*** **Estrutura de uma molécula de anticorpo IgG humano. A figura ilustra a estrutura de quatro cadeias e os domínios variáveis e constantes. (V, região variável; C, região constante. Os locais de clivagem pela pepsina e papaína também estão assinalados.)** (Reproduzido, com autorização, de Stites DP, Terr AL, Parslow TG: *Basic & Clinical Immunology*, 9ª ed., publicado originalmente pela Appleton & Lange. Copyright © 1997, The McGraw-Hill Companies, Inc.)

basal. A IgG pode desativar sua própria resposta ao antígeno por meio da ligação dos imunocomplexos que transmitem sinais inibitórios aos núcleos das células B.

## Mecanismos da inflamação

A eliminação do antígeno estranho por processos celulares ou humorais está diretamente relacionada com a resposta inflamatória, na qual as citocinas e os anticorpos estimulam o recrutamento de outras células e liberam substâncias vasoativas endógenas e enzimas pró-inflamatórias (**mediadores inflamatórios**).

A inflamação pode ter conseqüências favoráveis e deletérias. O controle rigoroso dos mecanismos inflamatórios facilita a eliminação eficaz das substâncias estranhas e impede a ativação descontrolada dos linfócitos e a produção desregulada de anticorpos. Entretanto, a inflamação sem controle pode causar lesão nos tecidos e disfunção dos órgãos. A inflamação é responsável pelas reações de hipersensibilidade e por muitas das conseqüências clínicas da auto-imunidade. O tipo principal de inflamação imune (hipersensibilidade imediata, ou tipo I) — importante nas doenças alérgicas — envolve a liberação de mediadores químicos pelos mastócitos e basófilos depois da estimulação pela IgE. A alergia clínica é uma resposta de hipersensibilidade que se origina da inflamação deletéria em resposta a antígenos ambientais normalmente inofensivos. Outros mecanismos de inflamação imune são a imunidade celular e a inflamação mediada por imunocomplexos. A imunidade celular é responsável pelas defesas do hospedeiro contra microrganismos patogênicos intracelulares, embora a regulação anormal desse sistema também possa causar dermatite de contato alérgica (p. ex., respostas de hipersensibilidade retardada do tipo IV). Do mesmo modo, a inflamação mediada por imunocomplexos (tipo III) é um componente importante dos processos mediados por complemento para as defesas normais do hospedeiro, inclusive a opsonização e CCDA, enquanto a hipersensibilidade da imunidade mediada por imunocomplexos é responsável pela reação de Arthus cutânea, doença sistêmica do soro e algumas manifestações da auto-imunidade clínica. Os desequilíbrios do sistema inflamatório podem ser causados por anomalias genéticas, infecção, neoplasias e distúrbios hormonais, embora os mecanismos exatos que promovem a regulação anormal e a persistência dos processos inflamatórios sejam complexos e ainda não estejam bem esclarecidos.

## Respostas imunes de hipersensibilidade

Gell e Coombs classificaram os mecanismos das respostas imunes ao antígeno em quatro tipos diferentes de reações, que possibilitam o entendimento mais claro da imunopatogenia das doenças.

### A. Tipo I

As reações de hipersensibilidade imediata ou anafiláticas ocorrem depois da ligação do antígeno aos anticorpos pré-

formados da classe IgE, que se encontram ligados à superfície dos mastócitos ou basófilos e resultam na liberação dos mediadores inflamatórios (ver seção anterior sobre Mecanismos da inflamação), que produzem as manifestações clínicas. Os exemplos de reações do tipo I são choque anafilático, rinite alérgica, asma alérgica e reações alérgicas aos fármacos.

### B. Tipo II

As reações citotóxicas envolvem a ligação dos anticorpos IgG ou IgM aos antígenos ligados covalentemente às estruturas da membrana celular. A ligação antígeno-anticorpo ativa o sistema complemento e resulta na destruição da célula à qual se encontra ligado o antígeno. Os exemplos de lesão tecidual por esse mecanismo são a anemia hemolítica imune e a doença hemolítica neonatal por incompatibilidade Rh. Um outro exemplo de doença mediada pela reação do tipo II sem morte celular é o hipertireoidismo auto-imune, distúrbio no qual os anticorpos estimuladores da tireóide estimulam os tecidos glandulares, ou anticorpos inibitórios da ligação do hormônio de estimulação da tireóide (TSH) inibem a ligação deste hormônio ao seu receptor. Do mesmo modo, na miastenia *gravis*, os anticorpos são dirigidos contra o receptor da acetilcolina e impedem que esse neurotransmissor interaja com seu receptor.

### C. Tipo III

As reações mediadas por imunocomplexos ocorrem quando se formam complexos antígeno-anticorpo. Em geral, esses complexos são eliminados da circulação pelo sistema fagocitário. Entretanto, a deposição desses imunocomplexos nos tecidos ou no endotélio vascular pode causar lesão tecidual mediada por imunocomplexos e resultar na ativação do complemento, formação de anafilotoxinas, quimiotaxia dos leucócitos polimorfonucleares, fagocitose e destruição dos tecidos. A doença do soro, alguns tipos de nefrite e algumas manifestações clínicas da endocardite infecciosa são exemplos clínicos das doenças mediadas por reações do tipo III.

### D. Tipo IV

As reações de hipersensibilidade retardada não são mediadas por anticorpos, mas pelos linfócitos T (imunidade celular). Os exemplos clássicos são as reações ao teste cutâneo com tuberculina e a dermatite de contato.

## Síntese de IgE na reatividade alérgica

A hipersensibilidade alérgica resulta da produção inadequada e contínua de IgE em resposta a um alergênio. As citocinas IL-4 e IL-13 das células $T_H2$ são fundamentais à comutação isotípica por meio da indução da transcrição *germline* dos genes das cadeias pesadas da IgE. A IL-13 tem cerca de 30% de homologia com a IL-4 e compartilha de muitas das atividades desta última citocina nas células mononucleares e nos linfócitos B. Há forte predisposição genética ao desenvolvimento de doenças atópicas. Alguns estudos encontraram evidências de correlação entre o 5q31.1 e o gene da IL-4, sugerindo que esta citocina ou um gene adjacente desse *locus* cromossômico regulem a produção global de IgE.

Por outro lado, a interferona-γ (INF-γ) inibe a síntese de IgE dependente da IL-4 nos seres humanos. Desse modo, o desequilíbrio em favor da IL-4 sobre a INF-γ pode levar à formação de IgE. Em um estudo, o nível baixo de INF-γ no sangue do cordão umbilical ao nascer foi associado à atopia clínica em torno da idade de 12 anos.

Nos processos inflamatórios alérgicos, os linfócitos $T_H2$ constituem uma fonte de IL-4 e também dos sinais secundários necessários à estimulação da produção de IgE pelos linfócitos B. Uma outra citocina das células $T_H2$, a IL-5, promove a maturação, a ativação, a quimiotaxia e o prolongamento da sobrevida dos eosinófilos. A análise por hibridização *in situ* do mRNA das células T em biopsias de mucosa das vias respiratórias dos pacientes com rinite alérgica e asma demonstrou um padrão típico $T_H2$. A demonstração das linhagens de células T específicas para o alergênio, que proliferam e secretam grandes quantidades de IL-4 depois da exposição ao antígeno relevante *in vitro*, também sugere a existência de clones $T_H2$ específicos. Além disso, o determinante principal da diferenciação das células $T_H2$ é a citocina IL-4, enquanto a citocina IL-12 parece estimular a diferenciação em células $T_H1$. Os fagócitos mononucleares são as fontes principais de IL-12 e isso sugere um mecanismo pelo qual os antígenos mais suscetíveis a serem processados pelos macrófagos, inclusive os antígenos bacterianos e os patógenos intracelulares, produzem as respostas $T_H1$. A fonte original da IL-4 responsável pela diferenciação em células $T_H2$ não está esclarecida, embora algumas observações indiquem que exista uma predisposição ao fenótipo $T_H2$ durante o desenvolvimento fetal dos indivíduos atópicos e não-atópicos. A "hipótese higiênica" sustenta que as exposições ambientais, possivelmente aos produtos bacterianos como endotoxinas ou DNA bacteriano, estimule uma comutação no sentido das células $T_H1$ e a redução subseqüente do risco de desenvolver doença atópica clínica. Estudos epidemiológicos com crianças sugeriram que os pacientes expostos às creches nos primeiros anos de vida e as crianças com vários irmãos tenham riscos reduzidos de desenvolver atopia e asma.

Desde a descoberta da IgE há mais de 20 anos, os cientistas têm investigado várias estratégias terapêuticas para inibir seletivamente a produção e a ação dos anticorpos IgE. As pesquisas têm enfatizado o esclarecimento dos mecanismos que controlam a produção de IgE, inclusive os eventos moleculares que ocorrem nas células B transformadas para a síntese de IgE, a sinalização por meio da IL-4 e IL-13, as interações com os receptores da superfície das células B e T e os mecanismos que resultam na diferenciação em $T_H2$. Hoje, os receptores das citocinas solúveis e os anticorpos monoclonais desenvolvidos por engenharia genética têm como objetivo neutralizar as citocinas nas doenças alérgicas. Algumas dessas estratégias visam especificamente a IL-4, IL-5, IL-13 ou o CD23 (receptor de IgE de baixa afinidade). Outras estratégias experimentais incluem o tratamento com compostos como os oligonucleotídios de DNA, que são desviados no sentido das respostas imunes das células $T_H1$. A imunoterapia convencional e modificada pode atuar por meio da eliminação ("anergização") em vez da estimulação das respostas das células $T_H2$ ao alergênio ambiental. Além da imunoterapia convencional (descargas alérgicas), a única outra estratégia imunomoduladora aprovada pelo FDA para o tratamento das doenças alérgicas é o omalizumabe ou "anti-IgE". O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra a região da cadeia pesada da IgE, que está envolvida na interação com os receptores dessa imunoglobulina. Experiências clínicas com pacientes asmáticos demonstraram que esse anticorpo é bem tolerado e pode atenuar os sintomas e reduzir a necessidade de utilizar fármacos pelos pacientes com asma alérgica.

## AUTO-AVALIAÇÃO

9. *Quais são os componentes e as diferenças entre as imunidades inata e adaptativa?*
10. *Descreva a função principal do sistema imune e os principais tipos de mecanismos pelos quais essa função é desempenhada.*
11. *O que é o fenômeno de restrição do MHC?*
12. *Quais são os sinais necessários à ativação dos linfócitos T auxiliares?*
13. *Quais são os sinais necessários à ativação dos linfócitos T citotóxicos?*
14. *Quais são os componentes estruturais comuns dos anticorpos?*
15. *Cite quatro mecanismos diferentes pelos quais os anticorpos podem induzir a eliminação dos antígenos estranhos.*
16. *Quais são os quatro tipos de reações imunes do esquema de classificação de Gell e Coombs? Cite alguns exemplos de distúrbios nos quais eles estão envolvidos.*
17. *Qual é o fator crítico para a comutação da síntese de Ig para o isótipo IgE? Cite alguns dos fatores secundários que contribuem ou inibem a síntese de IgE.*

# FISIOPATOLOGIA DE ALGUNS DISTÚRBIOS IMUNES

## RINITE ALÉRGICA

### Apresentação clínica

As doenças alérgicas das vias respiratórias, como rinite alérgica e asma, caracterizam-se por lesão dos tecidos locais e disfunção dos tratos respiratórios superior e inferior, secundárias a uma resposta imune de hipersensibilidade anormal aos alergênios ambientais onipresentes, que normalmente são inofensivos. Os principais alergênios que causam doença das vias respiratórias são pólens sazonais de árvores, gramas e ervas, ou inalantes perenes (p. ex., antígeno dos ácaros da poeira doméstica, baratas, mofo, pêlos de animais e outros antígenos protéicos). As doenças alérgicas são causas comuns de distúrbios respiratórios agudos e crônicos das crianças e dos adultos. A rinite alérgica e a asma causam morbidade significativa e a prevalência destes dois distúrbios aumentou nos últimos 20 anos. Em um estudo dinamarquês, a prevalência da rinite alérgica com testes cutâneos positivos na faixa etária de 15 a 41 anos aumentou de 12,9% em 1990 para 22,5% em 1998. Os custos diretos totais da rinite alérgica foram estimados em cerca de US$ 5,9 bilhões por ano (dólares de 1996) e são atribuídos principalmente aos atendimentos ambulatoriais e aos fármacos. A rinite alérgica é descrita a seguir como modelo da fisiopatologia das doenças alérgicas das vias respiratórias mediadas por IgE.

### Etiologia

A doença das vias respiratórias superiores pode ser aguda ou crônica. A rinite (não-alérgica) aguda tem etiologia predominantemente infecciosa ou, nas crianças, está relacionada ocasionalmente com a obstrução nasal por corpos estranhos. Em geral, a rinite crônica que ocorre em episódios esparsos ou continuamente resulta da hipersensibilidade alérgica, embora outras etiologias também possam causar essa síndrome.

A rinite alérgica implica existência de hipersensibilidade imediata do tipo I (mediada por IgE) aos alergênios ambientais, que afeta diretamente a mucosa das vias respiratórias superiores. As partículas com mais de 5 μm de diâmetro são filtradas quase totalmente pela mucosa nasal. Como a maioria dos grãos dos pólens tem no mínimo esse diâmetro, poucas partículas inteiras conseguem penetrar nas vias respiratórias inferiores quando as funções do nariz estão normais. O estado alérgico ou atópico caracteriza-se por uma tendência hereditária de formar anticorpos IgE contra alergênios ambientais específicos e pelas respostas fisiológicas geradas pelos mediadores inflamatórios liberados depois da interação dos alergênios com a IgE ligada aos mastócitos. As manifestações clínicas da rinite alérgica são pruridos nasal, ocular e palatino, paroxismos de espirros, rinorréia e congestão nasal. A história pessoal ou familiar de outras doenças alérgicas, como asma ou dermatite atópica, reforça o diagnóstico de alergia. Os sinais físicos sugestivos desse diagnóstico são edema infra-orbital bilateral ("olheiras alérgicas"), uma prega nasal horizontal, mucosas nasais pálidas e congestas, obstrução nasal e eczema das superfícies flexoras dos membros. A evidência de eosinofilia ou basofilia no esfregaço ou raspado nasal também pode reforçar essa hipótese diagnóstica. A confirmação da rinite alérgica depende da demonstração de anticorpos IgE específicos contra alergênios comuns por testes *in vitro* (como o teste radioalergoadsorvente) ou *in vivo* (como os testes cutâneos) em pacientes com história de sintomas depois de exposições significativas.

### Patologia e patogenia

As alterações inflamatórias das vias respiratórias são consideradas elementos fundamentais da rinite alérgica e da asma crônica. A ligação cruzada da IgE ligada à superfície com o antígeno ativa os mastócitos e os basófilos, provocando a liberação imediata dos mediadores pré-formados (histamina, fatores quimiotáxicos e enzimas) e a síntese de mediadores recém-formados (prostaglandinas, leucotrienos e fator de ativação plaquetária). Os mastócitos e os basófilos também podem sintetizar e liberar citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento e regulação que interagem em sistemas complexos.

A interação dos mediadores com vários órgãos e células-alvo das vias respiratórias superiores pode produzir uma resposta bifásica: um efeito imediato nos vasos sanguíneos, na musculatura lisa e nas glândulas secretoras evidenciado por extravasamento vascular, contração dos músculos lisos e secreção excessiva de muco; e uma resposta tardia evidenciada por edema da mucosa e afluxo de células inflamatórias. Esses efeitos têm sido estudados por estimulação nasal ou cutânea direta com o alergênio. As respostas imediatas são mediadas basicamente pela histamina, enquanto as reações da fase tardia são induzidas pelas citocinas, pelos mediadores quimiotáxicos pré-formados, pelos metabólitos do ácido araquidônico (leucotrieno) e pelo fator de ativação plaquetária.

A **resposta imediata** ocorre em alguns minutos depois da exposição ao antígeno. Depois da estimulação intranasal ou da

exposição ambiental ao alergênio relevante, o paciente alérgico começa a espirrar e apresenta aumento das secreções nasais. Cerca de 5 min depois, o paciente desenvolve edema da mucosa que dificulta a passagem do ar. Essas alterações são secundárias aos efeitos dos mediadores vasoativos e constritores da musculatura lisa, inclusive histamina, esterase do *N*-α-*p*-tosil-L-arginina metil-éster (TAME), leucotrienos, prostaglandina $D_2$ ($PGD_2$), bem como cininas e cininogênios liberados pelos mastócitos e basófilos. Histologicamente, a resposta imediata caracteriza-se por aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, edema dos tecidos e infiltrado celular suave com predomínio de granulócitos.

A **resposta alérgica tardia** pode ocorrer depois da reação imediata (resposta dupla), ou se desenvolver como evento isolado. As reações da fase tardia começam 2 a 4 h depois da exposição inicial ao antígeno, atingem intensidade máxima em 6 a 12 h e geralmente regridem em 12 a 24 h. Entretanto, se a exposição for freqüente ou persistente, a resposta inflamatória pode tornar-se crônica. A resposta tardia caracteriza-se por eritema, enduração, calor, ardência e prurido e, ao exame microscópico, há infiltrado celular significativo com predomínio de eosinófilos e células mononucleares. Também pode haver alterações compatíveis com remodelação das vias respiratórias e hiper-reatividade tecidual.

Os mediadores da resposta imediata — com exceção da $PGD_2$ — reaparecem durante a resposta tardia, mesmo que não haja nova exposição ao antígeno. A ausência da $PGD_2$ (um produto exclusivo dos mastócitos) com liberação contínua de histamina sugere que os basófilos, e não os mastócitos, sejam as fontes mais importantes dos mediadores da fase tardia. Há acumulação inicial de neutrófilos e eosinófilos, seguidos dos linfócitos T ativados, que sintetizam as citocinas da classe $T_H2$. As células inflamatórias que infiltram os tecidos durante a resposta tardia também podem sintetizar citocinas e fatores que liberam histamina; por sua vez, esses fatores podem perpetuar a resposta tardia e causar hiper-reatividade persistente, secreção excessiva de muco, síntese de IgE, eosinofilia e lesão dos tecidos-alvos (p. ex., brônquios, pele ou mucosa nasal).

Há nítidas evidências circunstanciais de que os eosinófilos sejam as células pró-inflamatórias principais das doenças alérgicas das vias respiratórias. Eles são encontrados comumente nas secreções da mucosa nasal dos pacientes com rinite alérgica e no escarro dos pacientes asmáticos. Os produtos secretados pelos eosinófilos ativados, entre eles a proteína básica principal e a proteína catiônica eosinofílica, que destroem o epitélio das vias respiratórias e predispõem à hiper-reatividade respiratória persistente, também foram identificados nas vias respiratórias dos pacientes com doença alérgica.

O recrutamento dos eosinófilos e de outras células inflamatórias para as vias respiratórias depende em grande parte das **quimiocinas** e das **moléculas de adesão** ativadas. Existem duas subfamílias de quimiocinas, que diferem quanto às células que elas atraem predominantemente e quanto à localização cromossômica dos seus genes. Os genes das quimiocinas C-C, inclusive a RANTES, MCP-1, MCP-3 e eotaxina, estão localizados no segmento cromossômico 7q11-q21 e recrutam principalmente eosinófilos. Os leucócitos fixam-se às células do endotélio vascular por meio da interação ligando-receptor das **moléculas de adesão** da superfície celular, tais como a integrina, a selectina e a família dos supergenes das imunoglobulinas. As interações dessas moléculas de adesão e seus contra-receptores medeiam uma série de eventos que incluem a marginação dos leucócitos ao longo das paredes da microcirculação; a adesão dos leucócitos ao epitélio; a transmigração dos leucócitos através das paredes vasculares; e a migração ao longo de um gradiente quimiotáxico até chegar aos compartimentos teciduais. A produção das quimiocinas e a expressão das moléculas de adesão são hiper-reguladas pelos mediadores inflamatórios solúveis. Por exemplo, os receptores da molécula de adesão da célula endotelial, a ICAM-1, a VCAM-1 e a selectina-E são hiper-regulados pela IL-1, pelo FNT-α e pelos LPS.

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da doença alérgica das vias respiratórias (Quadro 3.3) são atribuídas à interação dos mediadores dos mastócitos e basófilos com os órgãos-alvos das vias respiratórias superiores e inferiores. Os sintomas da rinite alérgica começam imediatamente após exposição a um alergênio relevante (resposta imediata), embora alguns pacientes possam ter sintomas crônicos e recidivantes associados à resposta inflamatória tardia. As complicações da rinite alérgica grave ou não-tratada incluem sinusite, disfunção da tuba auditiva, disosmia, distúrbios do sono, exacerbações da asma e respiração oral crônica.

### A. Espirros, Prurido e Secreção Excessiva de Muco

Os pacientes com rinite alérgica têm espirros paroxísticos crônicos ou episódicos; pruridos nasal, ocular ou palatino; e rinorréia líquida desencadeada pela exposição a um alergênio específico. Esses pacientes podem ter sinais de prurido crônico das vias respiratórias superiores, tais como uma dobra nasal horizontal causada pela esfregação freqüente do nariz ("saudação alérgica") e "estalidos" produzidos pela esfregação da língua contra o palatino. Alguns mastócitos teciduais estão localizados nas proximidades das terminações nervosas sensoriais distais. O prurido e os espirros são causados pela estimulação dessas fibras C pela histamina. A secreção excessiva de muco resulta principalmente da excitação das fibras colinérgicas parassimpáticas. Os sintomas da fase imediata são mais bem tratados evitando-se os alergênios relevantes e pelos anti-histamínicos tópicos ou orais, que antagonizam competitivamente os locais receptores $H_1$ dos tecidos-alvos. Os anti-histamínicos de segunda geração (p. ex., cetirizina, loratadina, fexofenadina) possuem as vantagens de ter ação mais duradoura e causar pouca ou nenhuma sedação, em comparação com os fármacos de primeira geração. O tratamento eficaz dos sintomas das fases tardia ou crônica requer a utilização de antiinflamatórios tópicos (cromolin ou corticóides nasais) com ou sem imunoterapia alergênio-específica (hipossensibilização). O tratamento antiinflamatório pode reduzir a inflamação celular durante a fase tardia e possibilitar o

***Quadro 3.3*** Manifestações clínicas da rinite alérgica

| |
|---|
| **Sinais e sintomas** |
| Paroxismos de espirros |
| Pruridos nasal, ocular ou palatino |
| Rinorréia aquosa |
| Congestão nasal |
| Mucosa nasal pálida e azulada |
| Prega nasal transversal |
| Cianose infra-orbitária ("olheiras alérgicas") |
| Otite média serosa |
| **Achados laboratoriais** |
| Eosinofilia nasal |
| Evidência de IgE alergênio-específica nos testes cutâneos ou no RAST |

alívio sintomático mais eficaz do que se conseguiria apenas com anti-histamínicos. A imunoterapia alergênio-específica tem eficácia comprovada para atenuar os sintomas e reduzir a inflamação das vias respiratórias por meio da inibição das respostas alérgicas imediatas e tardias. Diversos mecanismos de ação foram atribuídos à imunoterapia, inclusive a redução dos aumentos sazonais da IL-4 e da IgE alergênio-específica; indução das $IgG_1$ e $IgG_4$ específicas do alergênio (anticorpos bloqueadores); modulação da síntese das citocinas pelas células T com estimulação das respostas $T_H1$ e inibição das respostas $T_H2$; e hiporregulação das células T e das respostas inflamatórias dos eosinófilos e basófilos ao alergênio. Um estudo demonstrou que a imunoterapia administrada aos pacientes com alergia ao pólen da grama por 3 a 4 anos induziu remissão clínica prolongada, que se acompanhava de uma alteração persistente na reatividade imunológica, inclusive com reduções prolongadas da resposta cutânea tardia e dos seus marcadores associados, como infiltração por células T e expressão do mRNA da IL-4.

## B. Congestão Nasal

Os sintomas de obstrução nasal geralmente ocorrem na resposta tardia e são típicos da rinite alérgica perene (resultante da exposição aos alergênios dos ambientes internos ao longo de todo o ano). As mucosas nasais podem mostrar-se pálidas, azuladas e edemaciadas. As crianças freqüentemente apresentam sinais de respiração oral obrigatória, inclusive fácies alongado, maxilares estreitos, eminências malares achatadas, sobremordida acentuada e palatos altos e arqueados (alterações conhecidas como fácies adenóide). Esses sinais e sintomas não são mediados pela histamina e, por esta razão, não respondem satisfatoriamente ao tratamento anti-histamínico. Os agentes simpaticomiméticos orais que induzem vasoconstrição por estimulação dos receptores $\alpha$-adrenérgicos são utilizados comumente junto com os anti-histamínicos para tratar a congestão nasal. Os descongestionantes tópicos podem ser utilizados para aliviar a congestão aguda, mas têm pouca utilidade para os pacientes com rinite alérgica crônica porque sua aplicação freqüente pode causar vasodilatação de rebote (rinite medicamentosa). A congestão nasal crônica da rinite alérgica é mais bem tratada pela evitação dos alergênios, pelos agentes antiinflamatórios ou pela imunoterapia alergênio-específica.

## C. Hiper-Reatividade das Vias Respiratórias

Nos pacientes com rinite alérgica crônica, a inflamação da fase tardia resulta em um estado de hiper-reatividade das vias respiratórias nasais aos irritantes e aos alergênios. A hiper-reatividade das vias respiratórias pode causar sensibilidade exagerada aos irritantes ambientais, como fumaça do tabaco e odores nocivos, bem como aos alergênios, como os pólens. O fenômeno da hipersensibilidade nasal às pequenas quantidades do alergênio após as primeiras exposições é conhecido como "preparação". Clinicamente, a preparação pode ser observada nos pacientes que têm piora dos sintomas no final da estação dos pólens, em vez de no início dessa estação. A hiper-reatividade das vias respiratórias também é uma marca característica da asma alérgica e foi correlacionada com a gravidade da doença e com a necessidade de utilizar fármacos. Ao contrário da asma (teste de broncoestimulação com metacolina ou histamina), não existem testes clínicos padronizados e precisos para avaliar a hiper-reatividade da fase tardia da rinite alérgica. Os marcadores genéticos para a hiper-reatividade das vias respiratórias brônquicas já foram identificados. Também parece que a infiltração celular da fase tardia e os subprodutos dos eosinófilos causam lesão do epitélio respiratório que, por sua vez, pode predispor à hiper-reatividade das vias respiratórias dos pacientes asmáticos. Os mecanismos que contribuem para a hiper-reatividade das vias respiratórias nasais ainda não foram esclarecidos.

Evidências crescentes sugerem uma relação entre rinite alérgica e asma. Essas duas doenças freqüentemente coexistem nos mesmos pacientes. Alguns, que apresentam apenas rinite, demonstram hiper-reatividade brônquica inespecífica e estudos prospectivos sugeriram que a alergia nasal possa ser um fator de risco predisponente ao desenvolvimento da asma. O tratamento dos pacientes com rinite alérgica pode resultar na melhora dos sintomas asmáticos, do calibre das vias respiratórias e na atenuação da hiper-reatividade brônquica à metacolina e aos esforços. Estudos mecanicistas da fisiologia das vias respiratórias demonstraram que a doença nasal pode influenciar a função pulmonar por mecanismos diretos e indiretos. Entre esses mecanismos pode estar a existência de um reflexo nasobrônquico (estimulação nasal causaria broncoconstrição); escorrimento retronasal de células e mediadores inflamatórios do nariz para as vias respiratórias inferiores; absorção de células e mediadores inflamatórios para a circulação sistêmica e, por fim, para os pulmões; e entupimento nasal com respiração oral subseqüente, que poderia facilitar a entrada dos desencadeantes asmáticos nas vias respiratórias inferiores. O tratamento eficaz da hiper-reatividade respiratória tardia depende da evitação dos alergênios e da utilização de fármacos antiinflamatórios com ou sem imunoterapia.

## D. Determinações *In Vivo* ou *In Vitro* das IgE Alergênio-Específicas

Esse é o principal recurso laboratorial para a confirmação da suspeita de doença alérgica. Os testes cutâneos *in vivo* com os alergênios suspeitos de causar a hiper-reatividade caracterizam um bioensaio indireto para detectar a presença de IgE alergênio-específicas nos mastócitos dos tecidos ou nos basófilos. A injeção percutânea ou intradérmica de concentrações diluídas dos antígenos específicos provoca uma resposta imediata de pápula-e-eritema nos indivíduos sensibilizados. Essa resposta indica "anafilaxia local" resultante da liberação controlada dos mediadores dos mastócitos ativados. Quando combinados com a história e o exame físico sugestivos de alergia, os testes cutâneos positivos implicam diretamente o alergênio como causador dos sintomas do paciente. Naqueles sem história convincente de alergia, os testes cutâneos negativos praticamente afastam a etiologia alérgica. As vantagens principais dos testes cutâneos são simplicidade, rapidez de aplicação e custo reduzido.

Os testes *in vitro* fornecem ensaios quantitativos para as IgE específicas do alergênio no soro. Nesses ensaios, o soro do paciente reage inicialmente com o antígeno ligado a um material sólido e, em seguida, é marcado por um anticorpo IgE radioativo ou ligado a uma enzima. Esses testes imunoalergoadsorventes têm correlação entre 70 e 80% com os testes cutâneos com pólens, ácaros da poeira e pêlos de animais e são úteis nos pacientes que fazem tratamento anti-histamínico crônico e não podem realizar testes cutâneos, bem como nos indivíduos com dermatite generalizada.

## E. Redução da Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

Há percepção crescente da importância do papel da qualidade de vida relacionada com a saúde na avaliação clínica dos

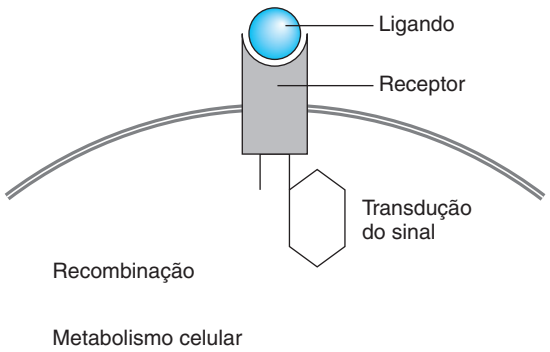



***Fig. 3.4*** Esquema simplificado para ilustrar as anormalidades da ativação dependente dos receptores da superfície celular, que resultam nos diversos distúrbios de imunodeficiência primária. No Quadro 3.6, estão relacionadas as síndromes e os déficits imunológicos encontrados em vários desses distúrbios humorais, celulares, neutrofílicos ou de imunodeficiência combinada.

pacientes com rinite alérgica e asma. Hoje, existem questionários validados que enfatizam os efeitos funcionais da doença e do seu tratamento, conforme são percebidos pelos pacientes. Os parâmetros clínicos mais convencionais do estado das vias respiratórias podem definir a morbidade, mas geralmente não se correlacionam com o bem-estar geral. Os pacientes com rinite alérgica freqüentemente são incomodados pela interrupção do sono, pelas limitações das atividades da vida diária, pela irritabilidade e fadiga diurna e pelos sinais e sintomas não-relacionados com as vias nasais, tais como sede, dificuldade de concentração e cefaléia.

### F. Otite Média Serosa e Sinusite

Otite média serosa e sinusites aguda e crônica são as principais morbidades detectadas nos pacientes com rinite alérgica. Esses dois distúrbios são secundários à obstrução das vias nasais e dos óstios sinusais dos pacientes com rinite alérgica ou não-alérgica crônica. As complicações da rinite crônica devem ser consideradas nos pacientes com rinite de longa duração refratária ao tratamento, com asma refratária ou com bronquite persistente. A otite serosa resulta da obstrução da tuba auditiva pelo edema da mucosa e pela secreção excessiva de muco. As crianças com otite média serosa podem ter perda da audição de condução, retardo do desenvolvimento da fala e otites médias recidivantes associadas à obstrução nasal crônica. A sinusite pode ser aguda, subaguda ou crônica, dependendo da duração dos sintomas. A obstrução da drenagem ostiomeatal dos pacientes com rinite crônica predispõe às infecções bacterianas das cavidades sinusais. Os pacientes apresentam sintomas como secreção nasal persistente, tosse, desconforto na região dos seios paranasais e obstrução nasal. O exame pode detectar otite média crônica, edema infra-orbital, inflamação da mucosa nasal e secreção nasal purulenta. O estudo radiográfico ou a TC mostram opacificação dos seios paranasais, espessamento da mucosa ou nível hidroaéreo. O tratamento eficaz das complicações infecciosas da rinite crônica inclui antibióticos, antihistamínicos e descongestionantes sistêmicos, e possivelmente corticóides intranasais.

### AUTO-AVALIAÇÃO

***18.*** *Quais são as manifestações clínicas principais da rinite alérgica?*

***19.*** *Quais são os fatores etiológicos principais da rinite alérgica?*

***20.*** *Quais são os mecanismos patogenéticos da rinite alérgica?*

## DOENÇAS DE IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA

Existem algumas etapas potenciais nas quais as anomalias do desenvolvimento do sistema imune podem causar distúrbios da imunocompetência (Fig. 3.4; Quadros 3.4 a 3.6). Quando essas anomalias têm etiologia genética, elas são conhecidas como distúrbios de imunodeficiência primária. Isso contrasta com a disfunção imunológica secundária ao tratamento farmacológico, ao HIV, à desnutrição ou às doenças sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico ou diabetes melito.

Os estudos clínicos de várias anomalias congênitas ajudaram a caracterizar alguns aspectos da fisiologia imune normal. A própria natureza de uma anormalidade nas respostas imunes

***Quadro 3.4*** Locais de anormalidades nas etapas da imunocompetência

| Etapa | Síndrome | Anormalidade imunológica |
|---|---|---|
| Acoplamento do ligando | Síndrome da hiper-IgM | Comutação anormal dos isótipos das imunoglobulinas |
| Anormalidade do receptor | Deficiência da cadeia γ comum | Maturação anormal dos linfócitos B e T e das células destruidoras naturais (NK) |
| Anormalidade da sinalização | Deficiência de ZAP-70<br>Deficiência de p56-lck<br>Deficiência de JAK-3 | Linfopenia das células T CD8, disfunção das células T CD4<br>Diferenciação, ativação e proliferação anormais dos linfócitos T<br>DICG com linfócito T (–), linfócito B (+), célula NK (+) |
| Anormalidade da recombinação | Deficiência de RAG1<br>Deficiência de RAB2 | DICG com linfócito T (–), linfócito B (–), célula NK (+) |
| Anormalidade metabólica | Deficiência de DAA<br>Deficiência de PNP<br>Doença granulomatosa crônica | Linfopenias T e B graves<br>Linfopenia de células T<br>Metabolismo oxidativo anormal |

***Quadro 3.5*** Relação entre os vários patógenos e as infecções encontradas nos distúrbios de imunodeficiência primária

| | | | Fungos | | | Parasitos | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Bactérias piogênicas | Micobactérias | *Pneumocystis jiroveci* | Outros fungos | Vírus | *Giardia lamblia* | *Toxoplasma gondii* | *Cryptosporidium, Isospora* |
| DICG | + | + | + | + | + | – | – | – |
| Hipoplasia do timo | – | + | – | + | + | – | – | – |
| Agamaglobulinemia ligada ao X | + | – | – | – | – | + | – | – |
| Imunodeficiência variável comum | + | – | – | – | – | + | – | – |
| Deficiência de complemento | + | – | – | – | – | – | – | – |
| Anormalidades da fagocitose | + | – | – | – | – | – | – | – |

DICG, doença de imunodeficiência combinada grave; +, associação, –, nenhuma associação.

do hospedeiro coloca os indivíduos suscetíveis em grande risco de desenvolver várias doenças e distúrbios infecciosos, malignos e auto-imunes. A natureza da anormalidade funcional específica influencia significativamente o tipo de infecção que acomete o hospedeiro. O Quadro 3.5 relaciona alguns dos microrganismos que comumente causam infecções nos pacientes com vários distúrbios de imunodeficiência. Qualquer fator imunopatogenético que deprima a função dos linfócitos T (ou **imunidade celular**) predispõe o hospedeiro ao desenvolvimento de infecções oportunistas graves, crônicas e potencialmente fatais por vírus, micobactérias, fungos e protozoários em quaisquer ou todos os órgãos do corpo. Do mesmo modo, a disfunção imunopatogenética dos linfócitos B (com **deficiência secundária de anticorpos**) predispõe o hospedeiro às infecções piogênicas das mucosas e das estruturas sinopulmonares. À medida que as bases moleculares de alguns distúrbios de imunodeficiência primária são reveladas, torna-se cada vez mais evidente que diferentes anormalidades moleculares podem gerar os mesmos fenótipos clínicos.

O linfócito T desempenha uma função fundamental na indução e na coordenação das respostas imunes e sua disfunção pode estar associada ao aumento da incidência de fenômenos auto-imunes. Isso inclui doenças clinicamente semelhantes à artrite reumatóide, ao lúpus eritematoso sistêmico e às citopenias hematológicas imunes. Os pacientes com depressão das respostas imunes também estão sob risco maior de desenvolver determinadas neoplasias malignas do que a população em geral. A ocorrência do câncer pode estar relacionada com a depressão intrínseca da vigilância antitumoral; com a ativação imune desregulada seguida de proliferação linfóide; com a recombi-

***Quadro 3.6*** Distúrbios de imunodeficiência primária

| Anormalidade funcional | Grupo de doença | Componente celular principal | Estágio da anormalidade |
|---|---|---|---|
| Maturação anormal | DICG (tipo suíço) | Célula progenitora | Inicial |
| | Agamaglobulinemia ligada ao X | Linfócito B | Inicial |
| | Síndrome de DiGeorge | Linfócito T | Inicial |
| Proliferação e diferenciação anormais | Imunodeficiência variável comum | Linfócito B[1] | Tardio[1] |
| | Deficiência seletiva de IgA | Linfócito B | Tardio |
| | Imunodeficiência com hiper-IgM | Linfócito B | Tardio |
| | Ataxia-telangiectasia | Linfócito T | Inicial |
| Função de regulação celular anormal | Imunodeficiência variável comum | Linfócitos B e T, macrófagos | Tardio |
| | Candidíase mucocutânea crônica | Linfócito T, macrófago | Tardio |
| Anormalidade enzimática | DICG-deficiência de DAA | Linfócitos B e T | Tardio |
| | Deficiência de PNP | Linfócito T | Tardio |
| Resposta anormal às citocinas | Síndrome da hiper-IgE | Linfócito B | Tardio |

DAA, desaminase da adenosina; PNP, fosforilase dos nucleosídios purínicos; DICG, doença de imunodeficiência combinada grave.
[1]Anormalidades variáveis, embora a mais comum esteja na diferenciação terminal dos linfócitos B.

nação anormal dos genes dos receptores de antígenos; ou com a presença de agentes infecciosos que predispõem ou causam transformação celular. O linfoma não-Hodgkin ou as doenças linfoproliferativas das células B, os carcinomas de pele e os cânceres gástricos são os tumores detectados mais comumente nos pacientes com imunodeficiência.

Tradicionalmente, as imunodeficiências primárias são classificadas de acordo com o componente da resposta imune que está predominantemente deprimido: resposta humoral, imunidade celular, complemento ou função das células fagocitárias. Para facilitar o entendimento da patogenia subjacente e das abordagens terapêuticas potenciais para esses distúrbios, talvez seja mais útil conceituar essas doenças com base em suas anormalidades fisiopatológicas, em vez das suas características morfológicas (Quadro 3.6). A fisiologia da resposta imune normal aos antígenos está resumida na Fig. 3.2. Diversos estágios de desenvolvimento caracterizam a maturação e a diferenciação dos componentes celulares do sistema imune. Entre os distúrbios de imunodeficiência primária analisados a seguir estão as doenças que se caracterizam por: (1) falhas do desenvolvimento inicial da maturação celular; (2) anormalidades enzimáticas específicas; (3) anormalidades da proliferação e diferenciação funcional das células; (4) anormalidades da regulação celular; e (5) respostas anormais às citocinas.

## DISTÚRBIOS COM FALHAS DO DESENVOLVIMENTO INICIAL DA MATURAÇÃO CELULAR

### *1. Doença da imunodeficiência combinada grave*

#### Apresentação clínica

Clinicamente, alguns distúrbios de imunodeficiência primária são evidenciados nos primeiros meses do período neonatal. Nos pacientes com doença de imunodeficiência combinada grave (DICG), não há tecidos tímicos normais e os linfonodos, o baço e os outros tecidos linfóides periféricos não contêm linfócitos. Nesses pacientes, a falência parcial ou total do desenvolvimento dos componentes celulares e humorais do sistema imune causa infecções graves. O espectro das infecções é amplo porque esses pacientes também podem desenvolver infecção arrasadora por patógenos oportunistas, vírus disseminados e microrganismos intracelulares. O primeiro indício dessa doença pode ser o déficit de crescimento, mas também é comum encontrar candidíase mucocutânea, diarréia crônica e pneumonite. Sem a recomposição imune por transplante de medula óssea, a DICG sempre leva o paciente ao óbito em 1 a 2 anos.

#### Patologia e patogenia

A DICG constitui um grupo heterogêneo de distúrbios que se caracterizam pela falência da maturação celular das células-tronco linfóides, resultando em quantidades reduzidas e anormalidades funcionais dos linfócitos B e T e hipogamaglobulinemia.

As anormalidades genéticas e celulares podem ocorrer em níveis diferentes, a começar pelos receptores de superfície de membrana, incluindo também deficiências na transdução dos sinais ou nas vias bioquímicas metabólicas. Embora as diferentes anormalidades moleculares possam causar fenótipos clinicamente diferentes, a identificação das mutações específicas facilita o aconselhamento genético, o diagnóstico pré-natal e a detecção dos portadores da anomalia genética. Além disso, a transferência de genes oferece esperanças de tratamento no futuro.

A DICG ligada ao X (DICGX) é a forma mais prevalente e resulta de uma mutação genética da cadeia γ comum do receptor trimérico (αβγ) da IL-2. Essa cadeia γ anômala é compartilhada pelos receptores da IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, resultando na disfunção dos receptores de todas estas citocinas. A sinalização anormal por meio do receptor da IL-7 parece bloquear a maturação normal dos linfócitos T. As respostas anormais à IL-2 inibem a proliferação das células T, B e NK e isto explica a combinação de anormalidades imunológicas encontradas nos pacientes com DICGX. Uma anormalidade da cadeia α do receptor da IL-7 também pode causar uma forma autossômica recessiva de DICG por mecanismos semelhantes aos da DICGX, embora as células NK estejam normais.

As anomalias genéticas responsáveis pelas diversas formas de DICG autossômica recessiva também foram identificadas. A deficiência de ZAP-70 (proteína 70 zeta-associada), uma tirosinocinase protéica importante para a transdução dos sinais por meio do receptor das células T, resulta na ausência completa dos linfócitos T CD8. A ZAP-70 desempenha um papel fundamental na seção tímica durante o desenvolvimento das células T. Por essa razão, os pacientes apresentam anormalidades funcionais dos linfócitos T CD4 e não têm células T CD8 circulantes, embora os linfócitos B e as células NK tenham atividades normais.

As deficiências da $p56^{lck}$ e da Jak3 (cinase 3 de Janus) também podem causar DICG por meio da transdução anormal dos sinais. A $p56^{lck}$ é uma tirosinocinase associada ao receptor das células T, que parece ser essencial à diferenciação, à ativação e à proliferação destas células. A Jak3 é uma molécula de sinalização associada aos receptores das citocinas.

Também foram diagnosticados pacientes com produtos anormais do gene de ativação da recombinação (*RAG-1* e *RAG-2*). Esses dois genes iniciam a recombinação das proteínas de ligação dos antígenos, das imunoglobulinas e dos receptores das células T. A impossibilidade de formar receptores para antígenos causa deficiências quantitativas e funcionais dos linfócitos B e T. As células NK não são específicas do antígeno e, por esta razão, não estão anormais.

### *2. Aplasia congênita do timo (síndrome de DiGeorge)*

#### Apresentação clínica e patogenia

As manifestações clínicas da síndrome de DiGeorge refletem o desenvolvimento embrionário anormal dos órgãos derivados do terceiro e quarto arcos faríngeos, que incluem o timo, as paratireóides e o trato de saída do coração. Em alguns casos, também pode haver acometimento do primeiro e sexto arcos faríngeos. A síndrome de DiGeorge está associada a anomalias citogenéticas, mais comumente deleções do cromossomo 22q11, especialmente nos pacientes com anomalias cardíacas. A síndrome de DiGeorge é classificada como parcial ou completa, dependendo da presença ou ausência de anormalidades imunológicas. Nessa síndrome, o espectro da deficiência imunológica é amplo e varia da imunocompetência até os distúrbios nos quais os pacientes desenvolvem infecções potencialmente fatais por microrganismos que geralmente são pouco virulentos. Os pacientes portadores da síndrome completa têm linfocitopenia

T grave resultante da aplasia do timo com maturação reduzida dos linfócitos T, depressão grave da imunidade celular e redução das atividades dos linfócitos T supressores. Os linfócitos B e a produção das imunoglobulinas não estão afetados na maioria dos pacientes, embora em casos raros possa haver hipogamaglobulinemia branda e respostas suprimidas ou reduzidas de anticorpos aos neoantígenos. Nesse subgrupo de pacientes, a função anormal dos linfócitos T auxiliares, atribuída às interações alteradas entre as células B e T e à produção inadequada de citocinas, causa depressão da imunidade humoral.

A síndrome de DiGeorge é realmente uma anomalia do desenvolvimento e pode estar associada às anormalidades estruturais do sistema cardiovascular, tais como persistência do canal arterial ou croça aórtica localizada à direita. As anormalidades das paratireóides podem causar hipocalcemia, que se evidencia por tetania ou convulsões neonatais. Além disso, os pacientes comumente apresentam anomalias faciais, como micrognatismo, hipertelorismo, orelhas com implantação baixa e entalhes no pavilhão auricular e filtro curto.

### 3. Agamaglobulinemia ligada ao X

#### Apresentação clínica

Antes conhecida como agamaglobulinemia de Bruton, a agamaglobulinemia ligada ao X parece ser fisiopatológica e clinicamente mais homogênea do que a DICG. A doença afeta principalmente as crianças e evidencia-se clinicamente nos primeiros 2 anos de vida com várias infecções sinopulmonares recidivantes causadas principalmente por bactérias piogênicas e, em escala muito menor, também por vírus. Como as bactérias encapsuladas dependem da ligação de anticorpos para sua opsonização eficaz, os pacientes com essa imunodeficiência humoral desenvolvem sinusites, pneumonite, faringite, bronquite e otite média secundárias às infecções por *S. pneumoniae, H. influenzae* e outros estreptococos. Embora as infecções por fungos e patógenos oportunistas sejam raras, os pacientes demonstram suscetibilidade especial a uma forma rara e fatal de meningoencefalite por enterovírus.

#### Patologia e patogenia

Os pacientes têm níveis reduzidos de todas as gamaglobulinas, inclusive IgG, IgM e IgA. Além disso, mostram respostas fracas ou nulas à estimulação antigênica, mesmo que quase todos tenham respostas funcionais normais dos linfócitos T em testes realizados *in vitro* e *in vivo* (p. ex., reações cutâneas de hipersensibilidade retardada). A anormalidade básica desse distúrbio parece ser a interrupção da maturação celular no estágio dos pré-linfócitos B. Na verdade, quantidades normais de pré-linfócitos B podem ser detectadas na medula óssea, embora os linfócitos B estejam praticamente ausentes da circulação. Os tecidos linfóides não possuem linfócitos B plenamente diferenciados (plasmócitos secretores de anticorpos) e os linfonodos não têm centros germinativos bem desenvolvidos. O gene anormal responsável pela agamaglobulinemia ligada ao X foi identificado. O produto genético anormal — BTK (tirosinocinase de Bruton) — é uma proteína de sinalização específica das células B, que pertence à família de proteínas intracelulares das tirosinocinases citoplasmáticas. As deleções de genes e as mutações pontuais do domínio catalítico do gene *BTK* bloqueiam a função normal dessa proteína necessária à maturação dos linfócitos B.

## DISTÚRBIOS CAUSADOS POR ANORMALIDADES ENZIMÁTICAS

### 1. Deficiência de desaminase da adenosina (DAA)

Cerca de 20% dos casos de DICG são causados pela deficiência de DAA, que é uma enzima envolvida na via de recuperação das purinas e responsável pelo metabolismo da adenosina. A ausência da enzima DAA resulta na acumulação de metabólitos tóxicos da adenosina dentro das células. Esses metabólitos inibem a proliferação normal dos linfócitos e causam citopenias extremas das células B e T. A deficiência imunológica mista e as manifestações clínicas desse distúrbio conhecido como DICG-DAA são idênticas às observadas nas outras formas de DICG. Essa doença pode causar anormalidades esqueléticas e neurológicas associadas.

### 2. Deficiência de fosforilase dos nucleosídios purínicos

Nesse distúrbio muito raro, a atividade enzimática da fosforilase dos nucleosídios purínicos (FNP) está profundamente reduzida e isso resulta na acumulação intracelular dos metabólitos das purinas que, por sua vez, causam anormalidades funcionais graves dos linfócitos T. Como as células T são afetadas predominantemente, os pacientes com deficiência de FNP desenvolvem infecções oportunistas graves em virtude da supressão da imunidade celular. A produção de anticorpos pode estar preservada. Cerca de 66% dos pacientes desenvolvem anormalidades neurológicas, como diplegia espástica, quadriparesia, hipotonia e retardo do desenvolvimento. A auto-imunidade também pode estar associada à deficiência de FNP. Essa deficiência imune combinada é extremamente letal, embora existam casos descritos de tratamento eficaz com transplante de medula óssea.

### 3. Doença granulomatosa crônica

#### Apresentação clínica

A doença granulomatosa crônica geralmente está ligada ao X e caracteriza-se por anormalidades funcionais dos granulócitos. Esse distúrbio da função das células fagocitárias evidencia-se por infecções cutâneas, abscessos e granulomas recidivantes nos focos de inflamação crônica. Os abscessos podem formar-se na pele ou nos órgãos internos e estão associados à linfadenite. Os microrganismos catalase-positivos predominam; por esta razão, o *S. aureus* é o agente patogênico mais comum, embora também ocorram infecções por bactérias Gram-negativas e espécies *Aspergillus*. Os granulomas não-caseativos estéreis resultantes dos processos inflamatórios crônicos podem causar obstrução GI ou geniturinária. Em geral, a doença granulomatosa crônica é diagnosticada na infância, mas também existem casos esporádicos detectados na idade adulta.

#### Patologia e patogenia

As anormalidades do gene que codifica a oxidase do fosfato dinucleotídio de adenina e nicotinamida (NADPH) inibem o metabolismo oxidativo e comprometem gravemente a atividade microbicida dos neutrófilos. Depois da ativação das células fagocitárias, a oxidase do NADPH é montada a

partir de quatro componentes (2 presentes na membrana e 2 no citosol), resultando na conversão catalítica da molécula de oxigênio em superóxido. A explosão oxidativa e a destruição intracelular dependem da produção do superóxido, que em seguida é convertido em peróxido de hidrogênio e hipoclorito de sódio (água sanitária). Nos pacientes com doença granulomatosa crônica, as outras funções dos neutrófilos (como quimiotaxia, fagocitose e desgranulação) estão preservadas, mas a atividade microbicida está deprimida. As bactérias catalase-negativas são destruídas eficazmente porque esses microrganismos produzem quantidades pequenas de peróxido concentradas nos fagossomos, resultando na destruição da bactéria. Os microrganismos catalase-positivos varrem essas quantidades relativamente pequenas de peróxido e não são destruídos sem o metabolismo oxidativo dos neutrófilos. Estudos identificaram as anormalidades genéticas que afetam qualquer um dos quatro produtos genéticos. O padrão hereditário ligado ao X é evidenciado mais comumente, mas as formas autossômicas recessivas e as mutações espontâneas também podem causar doença clínica.

## DISTÚRBIOS COM RESPOSTAS DE PROLIFERAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO ANORMAIS

### *1. Imunodeficiência variável comum*

#### Apresentação clínica

Esse distúrbio é conhecido comumente como hipogamaglobulinemia adquirida ou de início na vida adulta e é a forma mais comum de imunodeficiência primária grave dos adultos. Na América do Norte, por exemplo, a doença afeta cerca de 1:75.000 a 1:50.000 indivíduos. O espectro clínico é amplo e os pacientes geralmente o apresentam nas primeiras duas décadas de vida. Os indivíduos afetados geralmente desenvolvem infecções sinopulmonares recidivantes, inclusive sinusite, otite, bronquite e pneumonia. A bronquiectasia pode ser causada pelas infecções respiratórias graves recidivantes, pode predispor às infecções por patógenos mais virulentos e modificar o prognóstico a longo prazo. Alguns distúrbios não-infecciosos importantes estão associados comumente à imunodeficiência variável comum, inclusive má absorção GI, distúrbios auto-imunes e neoplasias. As neoplasias malignas diagnosticadas mais comumente são linforreticulares, mas também ocorrem carcinomas gástricos e câncer de pele. Os distúrbios auto-imunes ocorrem em 20 a 30% dos pacientes e podem preceder às infecções recidivantes. As citopenias auto-imunes são mais comuns, mas também podem ocorrer doenças reumáticas. Os testes sorológicos para doenças infecciosas ou auto-imunes não são confiáveis na hipogamaglobulinemia. As infusões mensais de imunoglobulina intravenosa podem recompor a imunidade humoral, reduzir as infecções e melhorar a qualidade de vida.

#### Patologia e patogenia

A imunodeficiência variável comum constitui um distúrbio heterogêneo no qual a anormalidade imunológica principal é a redução acentuada da produção de anticorpos. A grande maioria dos pacientes apresenta uma falha *in vitro* na diferenciação terminal dos linfócitos B. A fenotipagem dos linfócitos do sangue periférico demonstra quantidades normais ou reduzidas de células B circulantes, mas os plasmócitos secretores de anticorpos são visivelmente esparsos nos tecidos linfóides. Em contraste nítido com a agamaglobulinemia ligada ao X, não há uma única anomalia genética capaz de explicar os inúmeros distúrbios que reconhecidamente podem causar imunodeficiência variável comum. Em cerca de 80% dos pacientes, a anormalidade é intrínseca à população de linfócitos B. Nos casos restantes, várias anormalidades dos linfócitos T causam distúrbios imunológicos com redução subseqüente da diferenciação das células B. Essas anormalidades raras dos linfócitos T incluem a acentuação da atividade dos linfócitos T supressores, a diminuição da produção de IL-2 e outras citocinas e a síntese anormal dos fatores de crescimento das células B, entre eles IL-4 e IL-6. Em alguns pacientes, também há evidências de expressão anormal dos genes das citocinas nas células T, redução da mitogênese dos linfócitos T e depressão da função das células citotóxicas ativadas pelas linfocinas. Mais de 50% dos pacientes também têm algum grau de disfunção dos linfócitos T, conforme se evidencia pela redução ou supressão das respostas cutâneas aos antígenos de memória. A disfunção imune pode contribuir para a morbidade e as inúmeras manifestações auto-imunes associadas à imunodeficiência variável comum.

### *2. Deficiência seletiva de IgA*

Essa é a imunodeficiência primária mais comum nos adultos, com prevalência de 1:700 a 1:500 habitantes. Os indivíduos mais afetados têm pouca ou nenhuma manifestação clínica, mas há aumentos das incidências de infecções das vias respiratórias superiores, alergia, asma e distúrbios auto-imunes. Embora os níveis séricos dos outros isótipos de imunoglobulina geralmente estejam normais, as concentrações séricas de IgA desses pacientes estão acentuadamente reduzidas, em geral a menos de 5 mg/d$\ell$.

Assim como ocorre na imunodeficiência variável comum, a anormalidade funcional principal é a incapacidade de concluir a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos secretores de IgA. As deficiências associadas das subclasses de IgG (principalmente $IgG_2$ e $IgG_4$) e da IgM monomérica de baixo peso molecular são comuns e podem ser clinicamente significativas. Em vista da função da IgA secretória na imunidade das mucosas, os pacientes com esse tipo de imunodeficiência geralmente desenvolvem infecções significativas nas mucosas do intestino, da conjuntiva e do trato respiratório. Não há tratamento específico, mas a administração imediata de antibióticos é necessária aos pacientes com infecções recidivantes. Um subgrupo dos pacientes com deficiência seletiva de IgA pode desenvolver respostas imunes anômalas e reconhecer esse anticorpo como antígeno estranho. Esses pacientes têm risco de desenvolver reações transfusionais às hemácias não-lavadas, ou aos outros hemocomponentes contendo quantidades mínimas de IgA.

### *3. Imunodeficiência com hiper-IgM*

#### Apresentação clínica

Nos pacientes com imunodeficiência e hiper-IgM, os níveis séricos da IgG e IgA estão muito baixos ou indetectáveis, mas as concentrações séricas da IgM (e da IgD em alguns casos) estão normais ou elevadas. O padrão hereditário desse distúrbio pode

ser autossômico, embora na maioria dos casos esteja ligado ao X. Clinicamente, essa síndrome evidencia-se por infecções piogênicas recidivantes e diversos fenômenos auto-imunes, como anemia hemolítica com teste de Coombs positivo e trombocitopenia imune.

### Patologia e patogenia

A anormalidade principal é a expressão anormal do CD154, um marcador de superfície dos linfócitos T ativados (também conhecido como ligando do CD40 ou gp39). Nas respostas imunes normais, o CD154 interage com o CD40 nas superfícies das células B durante o processo de ativação celular e desencadeia a proliferação e a comutação do isótipo da imunoglobulina. Na síndrome da hiper-IgM, a expressão anormal do CD154 pelos linfócitos T diminui a comutação do isótipo das células B e altera a produção subseqüente de IgM, embora sem síntese de IgG ou IgA.

## DISTÚRBIOS RESULTANTES DA RESPOSTA ANORMAL ÀS CITOCINAS

### *1. Imunodeficiência com hiper-IgE*

### Apresentação clínica

Esse distúrbio comumente é descrito como "síndrome de Job" porque os pacientes têm furúnculos recidivantes semelhantes aos descritos nesse atormentado personagem bíblico. A primeira descrição desse distúrbio de imunodeficiência referia-se a duas meninas de pele clara com abscessos cutâneos estafilocócicos "frios" associados à furunculose, à celulite, à otite recidivante, à sinusite, às pneumatoceles e às feições faciais rudes. O microrganismo isolado predominantemente dos focos infecciosos é o *S. aureus*, embora outros agentes patogênicos, como *H. influenzae*, pneumococos, bactérias Gram-negativas e *C. albicans*, também sejam identificados comumente. Nos casos típicos, os pacientes têm dermatite eczematóide pruriginosa crônica, retardo do crescimento, fácies grosseiro, osteopenia e hiperceratose das unhas dos dedos das mãos. No soro desses pacientes, também foram detectados níveis extremamente altos (> 3.000 UI/mℓ) de IgE.

### Patologia e patogenia

Os níveis altos de IgE parecem ser causados pela reatividade imune desregulada às citocinas, embora ainda não esteja claro se eles contribuem para a suscetibilidade observada às infecções. Outros distúrbios imunopatológicos podem estar associados aos níveis altos de IgE, inclusive doença enxerto *versus* hospedeiro, AIDS e síndrome de Wiscott-Aldrich. Várias anormalidades imunes foram descritas, mas a anomalia primária ainda é desconhecida. A imunodeficiência humoral é sugerida pelas respostas deficientes dos anticorpos aos neoantígenos, pela deficiência de anticorpos IgA contra o *S. aureus* e pelos níveis baixos de anticorpos contra carboidratos antigênicos. As anormalidades funcionais dos linfócitos T são sugeridas pelas contagens absolutas reduzidas de linfócitos T supressores, pelas respostas proliferativas deprimidas *in vitro* e pelos distúrbios da produção das citocinas. Vários estudos também demonstraram anormalidades altamente variáveis na quimiotaxia dos neutrófilos.

### AUTO-AVALIAÇÃO

*21. Quais são as principais manifestações clínicas de cada um dos cinco tipos de imunodeficiência primária?*

*22. Quais são os principais mecanismos patogenéticos de cada tipo de imunodeficiência primária?*

## AIDS

### Apresentação clínica

A AIDS é o distúrbio de imunodeficiência mais comum em todo o mundo e a infecção pelo HIV é uma das maiores epidemias da história da humanidade. A AIDS é causada pela infecção crônica por retrovírus, que causa disfunção grave e potencialmente fatal dos linfócitos T CD4 auxiliares, infecções oportunistas e neoplasias malignas. Os retrovírus contêm RNA viral, que é replicado pela transcriptase reversa do vírus em DNA de fita dupla e incorporado ao genoma do hospedeiro. A ativação das células do hospedeiro resulta na transcrição dos produtos genéticos do HIV e na replicação do vírus. A AIDS é definida por evidências sorológicas de infecção pelo HIV em presença de várias doenças indicadoras associadas à imunodeficiência clínica. O Quadro 3.7 relaciona os critérios utilizados para definir e diagnosticar a AIDS. O HIV é transmitido pela exposição aos líquidos corporais infectados, ou pelo contato sexual ou perinatal. A transmissibilidade do HIV está relacionada com a virulência do subtipo, com a carga viral e com os fatores imunológicos do hospedeiro.

A infecção aguda pelo HIV pode evidenciar-se por uma síndrome viral febril aguda autolimitada, que se caracteriza por fadiga, faringite, mialgias, erupção cutânea, linfadenopatia e viremia significativa sem anticorpos anti-HIV detectáveis. Depois da fase virêmica inicial, os pacientes fazem a conversão sorológica e geralmente entram em um período de latência clínica. Os tecidos linfáticos transformam-se em centros de replicação viral maciça durante o estágio assintomático ou "silencioso" da infecção pelo HIV, apesar da ausência de vírus detectáveis no sangue periférico. Com o tempo, há declínio progressivo dos linfócitos T CD4, inversão da relação normal entre os linfócitos T CD4:CD8 e vários outros distúrbios imunológicos. As manifestações clínicas estão diretamente relacionadas com o tropismo tecidual do HIV e com a disfunção imunológica. A ocorrência das complicações neurológicas, das infecções oportunistas ou das neoplasias malignas assinala imunodeficiência profunda. O intervalo de progressão da doença é variável, mas a maioria dos pacientes permanece assintomática por cerca de 5 a 10 anos. Em geral, até 70% dos pacientes desenvolvem AIDS depois de uma década de infecção subclínica pelo HIV. Cerca de 10% dos indivíduos infectados têm progressão rápida para AIDS no decorrer de 5 anos após a infecção. Uma porcentagem pequena dos casos caracteriza-se por "não-progressão prolongada". Fatores genéticos, respostas citotóxicas imunes do hospedeiro, carga viral e virulência do vírus parecem determinar a suscetibilidade à infecção e a taxa de progressão da doença.

### Patologia e patogenia

As quimiocinas (citocinas quimiotáxicas) regulam a circulação dos leucócitos nos focos inflamatórios e estudos demons-

***Quadro 3.7*** Sistema de classificação revisado em 1993 para infecção pelo HIV e definição ampliada de casos de AIDS para fins de vigilância em adolescentes e adultos[1, 2, 3]

**1. Categorias por manifestações clínicas e contagens de linfócitos**

| Categorias por células T CD4 | Categorias clínicas | | |
|---|---|---|---|
| | ***(A) Infecção assintomática aguda (primária) pelo HIV ou LGP[4]*** | ***(B) Distúrbios sintomáticos, exceto (A) ou (C)*** | ***(C) Distúrbios indicativos de AIDS*** |
| (1) ≥ 500 μℓ | A1 | B1 | C1 |
| (2) 200 a 499/mℓ | A2 | B2 | C2 |
| (3) < 200/mℓ | A3 | B3 | C3 |

**II. Distúrbios incluídos na definição de casos para fins de vigilância da AIDS em 1993:**

- Candidíase do esôfago, dos brônquios, da traquéia ou dos pulmões
- Câncer invasivo da cérvice
- Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar
- Criptococose extrapulmonar
- Criptosporidiose intestinal crônica (> 1 mês de duração)
- Doença por citomegalovírus (exceto fígado, baço ou linfonodos); retinite por citomegalovírus (com perda da visão)
- Encefalopatia relacionada com o HIV
- Herpes simples: úlceras crônicas (> 1 mês de duração); ou bronquite, pneumonite ou esofagite
- Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar
- Isosporíase intestinal crônica (> 1 mês de duração)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt (ou termo equivalente); linfoma imunoblástico (ou termo equivalente); linfoma cerebral primário
- Complexos *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium kansasii* disseminados ou extrapulmonares
- *Mycobacterium tuberculosis*, qualquer local (pulmonar ou extrapulmonar)
- *Mycobacterium*, outras espécies conhecidas ou desconhecidas, disseminada ou extrapulmonar
- Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*
- Pneumonias recidivantes
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Septicemia por *Salmonella* recidivante
- Toxoplasmose cerebral
- Síndrome consumptiva associada ao HIV

**III. Categorias clínicas:**

**A. A categoria A** consiste em um ou mais dos distúrbios citados a seguir em um adolescente (> 13 anos) ou adulto com infecção comprovada pelo HIV. Os distúrbios citados nas categorias B e C não devem ter ocorrido

- Infecção assintomática pelo HIV
- Linfadenopatia generalizada persistente
- Infecção aguda (primária) pelo HIV com doenças associadas, ou história de infecção aguda pelo HIV

**B. A categoria B** consiste de condições sintomáticas em um adolescente ou adulto infectado pelo HIV, não incluídos na categoria C e que apresentam pelo menos um dos seguintes critérios: a) atribuídos a infecção pelo HIV ou decorrentes de defeito da imunidade celular ou b) considerados como tendo um curso clínico ou que requer controle que é complicado pela infecção pelo HIV

**Exemplos** de distúrbios da categoria B incluem, mas não se limitam a:

- Angiomatose bacilar
- Candidíase orofaríngea (monilíase)
- Candidíase vulvovaginal, persistente, freqüente ou refratária ao tratamento
- Displasia cervical (moderada ou grave) ou carcinoma cervical *in situ*
- Sinais e sintomas constitucionais, tais como febre (38,5°C) ou diarréia há > 1 mês
- Leucoplasia pilosa
- Herpes-zoster ("cobreiro") envolvendo pelo menos dois dermátomos diferentes, ou mais de um episódio
- Púrpura trombocitopênica idiopática
- Listeriose
- Doença inflamatória pélvica, principalmente se for complicada por abscesso tubo-ovariano
- Neuropatia periférica

Para fins de classificação, os distúrbios da categoria B têm prioridade sobre os da categoria A. Por exemplo, um paciente que já tenha sido tratado para candidíase oral ou vaginal (mas não tenha desenvolvido algum distúrbio da categoria C), embora esteja assintomático no momento, deve ser classificado na categoria clínica B

**C. A categoria C** inclui os distúrbios clínicos relacionados na definição de casos de AIDS para fins de vigilância (seção II). Para fins de classificação, quando um distúrbio da categoria C já tiver ocorrido, o paciente será classificado nesta categoria

[1]Inclusive a definição ampliada dos casos de AIDS para fins de vigilância. Os pacientes com distúrbios indicativos de AIDS (categoria C) e também com contagens de linfócitos T CD4 indicativas de AIDS < 200/μℓ (categorias A3 ou B3) são casos notificáveis de AIDS nos EUA e territórios desde 1 de janeiro de 1993.
[2]Modificado de acordo com o MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1992;41[RR-17].
[3]As seções II e III desse quadro foram modificadas e reproduzidas, com autorização, segundo Lawlor GL Jr, Fischer TJ e Adelman DC (editores). *Manual of Allergy and Immunology*. Little, Brown, 1994.
[4]LGP, linfadenopatia generalizada persistente. A categoria clínica A inclui a infecção aguda (primária) pelo HIV.

traram que elas desempenham um papel significativo na patogenia da doença causada pelo HIV. Durante os estágios iniciais da infecção e da proliferação viral, a penetração dos virions e a infecção da célula dependem da ligação a dois co-receptores existentes nos linfócitos T e nos monócitos-macrófagos suscetíveis. Todas as cepas do HIV expressam a proteína gp120 em seu envelope viral que se liga às moléculas CD4, mas as diferentes cepas virais mostram "tropismo" ou especificidade tecidual baseada no co-receptor que elas reconhecem. Esses co-receptores pertencem à família dos receptores de quimiocinas. As alterações do fenótipo viral durante a evolução da infecção pelo HIV podem acarretar mudanças no tropismo e na citopatologia ao longo dos diferentes estágios da doença. As cepas virais isoladas nos estágios iniciais da infecção (p. ex., vírus R5) demonstram tropismo por macrófagos. As cepas X4 do HIV são isoladas mais comumente nos estágios mais avançados da doença. Os vírus X4 ligam-se ao receptor de quimiocinas CXCR4 expresso mais abundantemente pelas células T e estão associados à formação de sincícios. Uma porcentagem pequena dos indivíduos que possuem alelos não-funcionais do receptor polimórfico de quimiocinas CCR5 parece ser altamente resistente à infecção pelo HIV, ou apresentar progressão prolongada da doença.

Modelos matemáticos estimaram que, durante a infecção pelo HIV, bilhões de virions são produzidos e eliminados diariamente. A etapa de transcrição reversa da replicação do HIV é suscetível a erros; as mutações são freqüentes e, mesmo em determinado paciente, a heterogeneidade do HIV desenvolve-se rapidamente. O desenvolvimento de cepas fenotípica e antigenicamente diferentes contribui para a progressão da doença, para a resistência aos fármacos utilizados na prática clínica e à baixa eficácia das primeiras vacinas.

A ativação celular é essencial à infecciosidade viral e à reativação do DNA pró-viral incorporado. Embora apenas 2% das células mononucleares estejam presentes na circulação periférica, os linfonodos dos indivíduos infectados pelo HIV podem conter grandes quantidades de vírus seqüestrados entre as células dendríticas foliculares infectadas dos centros germinativos. Com a infecção pelo HIV, há redução das contagens absolutas de linfócitos T CD4, disfunção simultânea destas células e aumento concomitante dos linfócitos T CD8 citotóxicos (LTC). Inicialmente, a atividade dos LTC é intensa e eficaz para controlar a viremia por meio da eliminação dos vírus e das células infectadas por eles. Por fim, a proliferação viral supera as respostas do hospedeiro e a imunossupressão induzida pelo HIV permite a progressão da doença. Com a atenuação das respostas citotóxicas dependentes dos linfócitos T CD8, com a disfunção dos linfócitos T auxiliares, com a acumulação de mutações virais de evasão do vírus e com a desregulação deletéria global das citocinas necessárias às respostas imunes eficazes, o paciente perde a capacidade de conter a replicação do vírus.

Além das anormalidades da imunidade celular, a função dos linfócitos B é alterada de tal forma que muitos indivíduos infectados podem ter hipergamaglobulinemia acentuada, mas respostas humorais específicas deprimidas. As respostas anamnésticas e as reações aos neoantígenos podem estar deprimidas. Contudo, o papel da imunidade humoral no controle da viremia ou na redução da progressão da doença não está definido.

O desenvolvimento de ensaios para medir a carga viral (quantificação do RNA-HIV plasmático) possibilitou a compreensão mais clara da dinâmica da infecção viral e ofereceu um instrumento para avaliar a resposta ao tratamento. Hoje, está claro que a replicação viral continua durante toda a evolução da doença e que a deterioração imunológica ocorre apesar da latência clínica. O risco de progressão à AIDS parece correlacionar-se com a carga viral do indivíduo depois da conversão sorológica. O declínio acentuado das contagens dos linfócitos T CD4 — que caracteriza a infecção pelo HIV — é causado por vários mecanismos, inclusive: (1) destruição direta dos linfócitos T CD4 mediada pelo HIV; (2) destruição auto-imune das células T infectadas pelo vírus; (3) depleção por fusão e formação de células gigantes multinucleadas (formação de sincícios); (4) toxicidade das proteínas virais aos linfócitos T CD4 e aos precursores hematopoiéticos; e (5) indução da apoptose (morte celular programada). Os dados obtidos em vários coortes clínicos numerosos demonstram que há uma correlação direta entre a contagem numérica de linfócitos T CD4 e o risco de desenvolver as infecções oportunistas que definem a AIDS. Desse modo, a carga viral e o grau de depleção dos linfócitos T CD4 servem como marcadores clínicos importantes do estado imunológico dos indivíduos infectados pelo HIV. A profilaxia para infecções oportunistas, como a pneumonia por *Pneumocystis*, é iniciada quando as contagens de linfócitos T CD4 chegam à faixa de 200 a 250 células/$\mu\ell$. Do mesmo modo, os pacientes infectados com menos de 50/$\mu\ell$ de linfócitos T CD4 estão sob risco significativamente maior de desenvolver retinite por citomegalovírus (CMV) e infecção pelo complexo *Mycobacterium avium* (CMA).

Além dos linfócitos T CD4, outras células contribuem para a patogenia da infecção pelo HIV. Monócitos, macrófagos e células dendríticas podem ser infectados pelo vírus e facilitar sua transferência aos tecidos linfóides e aos órgãos privilegiados imunologicamente (como o SNC). Os monócitos infectados pelo HIV também liberam grandes quantidades de citocinas reativas da fase aguda, inclusive IL-1, IL-6 e FNT, que contribuem para a sintomatologia constitucional. Em particular, o FNT tem sido implicado na síndrome debilitante grave observada nos pacientes com doença avançada.

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da AIDS são efeitos diretos da imunodeficiência grave e progressiva induzida pelo HIV. Os pacientes são suscetíveis a grande variedade de infecções oportunistas ou atípicas por bactérias, vírus, protozoários e fungos. Entre os sinais e sintomas comuns estão febre, sudorese noturna e emagrecimento. A perda de peso e a caquexia podem ser atribuídas às náuseas e aos vômitos, à anorexia ou à diarréia. Em geral, esses pacientes têm prognóstico sombrio.

A incidência das infecções associadas aumenta à medida que a contagem dos linfócitos T CD4 diminui. A **infecção pulmonar** por *Pneumocystis jiroveci* é a doença infecciosa oportunista mais comum e afeta 75% dos pacientes. Clinicamente, esses pacientes têm picos febris, tosse, falta de ar e hipoxemia que pode ser branda ou potencialmente fatal. O diagnóstico da pneumonia por *Pneumocystis* pode ser firmado pela corroboração das manifestações clínicas e radiológicas com coloração Wright-Giemsa ou prata-metenamina das amostras de escarro induzidas. A coloração negativa do escarro não afasta a possibilidade dessa doença nos pacientes com fortes indícios clínicos e podem ser necessários outros exames para confirmar o diagnóstico, inclusive lavagem broncoalveolar ou biopsia transbrônquica por broncoscopia de fibra óptica. As complicações da pneumonia por *Pneumocystis* são pneumotórax, doença parenquimatosa progressiva com insuficiência respiratória grave e, mais comumente, reações adversas aos fármacos utilizados na profilaxia e no tratamento da infecção.

Por motivos desconhecidos, os pacientes infectados pelo HIV têm incidência surpreendentemente alta de reações adversas a grande variedade de antibióticos e, comumente, desenvolvem reações cutâneas debilitantes e graves.

Em conseqüência da disfunção imunológica crônica, os indivíduos infectados pelo HIV também estão sob grande risco de desenvolver outras infecções pulmonares, inclusive infecções por bactérias como *S. pneumoniae* e *H. influenzae*; micobactérias como *M. tuberculosis* ou *M. avium-intracellulare* (CMA); e fungos como *C. neoformans, H. capsulatum* ou *C. immitis.* O tratamento agressivo deve ser iniciado frente à suspeita clínica confirmada pelo diagnóstico imediato dessas infecções.

A progressão da tuberculose em atividade é significativamente acelerada na infecção pelo HIV em conseqüência da depressão da imunidade celular. De acordo com algumas estimativas, o risco de reativação varia entre 5 e 10% por ano entre os pacientes HIV-positivos, em comparação com o risco de 10% ao longo de toda a vida na população sem HIV. Além disso, o diagnóstico pode ser postergado porque há anergia aos testes cutâneos. As manifestações extrapulmonares ocorrem em até 70% dos pacientes tuberculosos infectados pelo HIV e o desenvolvimento de resistência a vários fármacos pode agravar o problema. O CMA é um patógeno menos virulento do que o *M. tuberculosis* e, em geral, as infecções disseminadas ocorrem apenas nos pacientes com imunodeficiência clínica grave. Os sintomas são inespecíficos e geralmente incluem febre, emagrecimento, anemia e distúrbios GI com diarréia.

Ao exame físico, a presença de **candidíase (monilíase)** e **leucoplasia pilosa orais** é altamente sugestiva de infecção pelo HIV e prenuncia a progressão rápida para AIDS. A proliferação descontrolada da *Candida* presente na flora oral normal é responsável pela candidíase oral persistente, enquanto o vírus Epstein-Barr causa a leucoplasia pilosa. Os pacientes HIV-positivos com candidíase oral têm riscos muito maiores de desenvolver candidíase esofágica, que pode evidenciar-se por dor subesternal e disfagia. Essa infecção e suas manifestações clínicas características são tão comuns que a maioria dos médicos prescreve tratamento antifúngico oral empírico. Se o paciente não melhorar rapidamente, devem ser investigadas outras causas para os sintomas esofágicos, inclusive infecções por herpes simples e CMV.

A diarréia persistente, principalmente quando acompanhada de febre alta e dor abdominal, pode indicar **enterocolite infecciosa**. Nesses casos, a lista dos patógenos potenciais é extensa e inclui bactérias, CMA, protozoários (*Cryptosporidium, Microsporidium, Isospora belli, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia*) e até mesmo o próprio HIV. A gastropatia e a má absorção associadas ao HIV são comuns nesses pacientes. Em virtude da redução das concentrações de ácido gástrico, esses pacientes são mais suscetíveis às infecções por *Campylobacter, Salmonella* e *Shigella.*

Em geral, as **lesões cutâneas** associadas comumente à infecção pelo HIV são classificadas como infecciosas (virais, bacterianas ou fúngicas), neoplásicas ou inespecíficas. Os herpesvírus simples (VHS) e herpes-zoster (VHZ) podem causar lesões progressivas ou persistentes crônicas nos pacientes com depressão da imunidade celular. O VHS comumente causa lesões orais e perianais, mas pode ser uma doença que define a AIDS quando acomete os pulmões ou o esôfago. O risco de infecção disseminada por VHS ou VHZ e as lesões do molusco contagioso parecem estar relacionados com o grau de imunocompetência. A dermatite seborréica causada pelo *Pityrosporum ovale* e as infecções cutâneas fúngicas (*Candida albicans*, dermatófitos) também são comuns nos pacientes HIV-positivos. Os estafilococos podem causar a foliculite, a furunculose e o impetigo bolhoso observados comumente nos pacientes HIV-positivos e devem ser tratados agressivamente para evitar disseminação e sepse. A **angiomatose bacilar** é um distúrbio dermatológico potencialmente fatal com lesões proliferativas tumorais das células endoteliais vasculares, causadas pela infecção por *Bartonella quintana* ou *Bartonella henselae*. As lesões podem ser semelhantes as do sarcoma de Kaposi, mas respondem ao tratamento com eritromicina ou tetraciclina.

Entre as **manifestações neurológicas centrais** observadas nos pacientes HIV-positivos estão infecções e neoplasias malignas. A **toxoplasmose** apresenta-se comumente com lesões expansivas que causam cefaléia, alterações da função mental, convulsões ou déficits neurológicos focais. A meningite criptocócica freqüentemente se evidencia por cefaléia e febre. Até 90% dos pacientes com meningite criptocócica têm testes sorológicos positivos para o antígeno do *Cryptococcus neoformans*.

O complexo cognitivo-motor associado ao HIV, ou o **complexo demencial da AIDS**, é a causa diagnosticada mais comumente das alterações mentais dos pacientes HIV-positivos. Em geral, esses pacientes têm dificuldade de realizar tarefas cognitivas, perda da memória a curto prazo, função motora lenta, distúrbios da personalidade e episódios alternantes de demência. Até 50% dos pacientes com AIDS desenvolvem esse complexo, talvez causado pela infecção dos macrófagos ou das células gliais pelo HIV, resultando em alterações inflamatórias destrutivas do SNC. O diagnóstico diferencial pode ser amplo, inclusive distúrbios metabólicos e encefalopatia tóxica causada por fármacos. Outras causas das alterações do estado mental são neurossífilis, encefalite por CMV ou herpes simples, linfoma e **leucoencefalopatia multifocal progressiva**, que é uma doença desmielinizante progressiva causada por um papovavírus JC.

Entre as manifestações da infecção pelo HIV referidas ao sistema nervoso periférico estão as polineuropatias sensoriais, motoras e inflamatórias. Cerca de 33% dos pacientes com doença avançada causada pelo HIV referem formigamento, dormência e dor nas extremidades. Esses sinais e sintomas provavelmente são causados pela destruição dos axônios dos nervos em virtude da infecção neuronial direta pelo HIV. Alcoolismo, doença da tireóide, sífilis, deficiência de vitamina $B_{12}$, toxicidade dos fármacos (ddI, ddC), polirradiculopatia ascendente associada ao CMV e mielite transversa também causam **neuropatias periféricas**. Em casos mais raros, os pacientes HIV-positivos desenvolvem uma polineuropatia desmielinizante inflamatória semelhante à síndrome de Guillain-Barré; entretanto, ao contrário das neuropatias sensoriais, essa polineuropatia desmielinizante inflamatória geralmente se evidencia antes do início da imunodeficiência detectável clinicamente. A causa desse distúrbio é desconhecida, embora haja suspeita de uma reação auto-imune porque a doença comumente responde favoravelmente ao tratamento por plasmaférese. Nos pacientes HIV-positivos, a **retinite** causada pela infecção pelo **CMV** é a causa mais comum da perda visual rapidamente progressiva. O diagnóstico pode ser difícil porque a infecção por *Toxoplasma gondii*, os microinfartos e a necrose da retina podem causar perda visual.

As **neoplasias malignas relacionadas com o HIV** observadas comumente na AIDS são sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin, linfoma primário do SNC, carcinoma invasivo da cérvice e carcinoma de células escamosas anal. A depressão da vigilância e defesa imunes bem como a exposição mais freqüente aos vírus oncogênicos parecem contribuir para o desenvolvimento das neoplasias.

O **sarcoma de Kaposi** é o câncer associado mais comumente à infecção pelo HIV. Em San Francisco, 15 a 20% dos homens homossexuais HIV-positivos desenvolvem esse tumor durante a evolução da sua doença. Por motivos desconhecidos, o sarcoma de Kaposi não é comum em mulheres e crianças. Ao contrário do sarcoma de Kaposi clássico, que ocorre nos homens idosos do Mediterrâneo, a forma observada nos pacientes HIV-positivos pode evidenciar-se por lesões cutâneas localizadas ou acometimento visceral disseminado. A doença geralmente é progressiva e a forma pulmonar pode ser fatal. Ao exame histológico, as lesões do sarcoma de Kaposi consistem em uma população de células mistas que inclui células endoteliais vasculares e células fusiformes dispersas em uma trama de colágeno. O herpesvírus 8 humano está associado ao sarcoma de Kaposi dos pacientes com AIDS. O próprio HIV parece induzir a produção de citocinas e fatores de crescimento que estimulam a proliferação das células neoplásicas, em vez de causar transformação das células malignas. Clinicamente, o sarcoma de Kaposi cutâneo geralmente se evidencia por uma lesão cutânea nodular purpúrea, ou lesões orais indolores. Os locais de acometimento visceral são pulmões, linfonodos, fígado e trato GI. Nesse último, o sarcoma de Kaposi pode causar sangramento crônico ou hemorragia aguda. Nos pulmões, o câncer geralmente se evidencia por infiltrados nodulares grosseiros bilaterais comumente associados a derrames pleurais. Esses infiltrados podem ser difíceis de diferenciar das infecções oportunistas.

O **linfoma não-Hodgkin** é particularmente agressivo nos pacientes HIV-positivos e geralmente indica imunossupressão significativa. A maioria desses tumores é de linfomas de células B de grau avançado com maior tendência à disseminação. O SNC é envolvido freqüentemente como área primária ou como foco extralinfático da doença disseminada.

A **displasia** e o **carcinoma de células escamosas do ânus** também são diagnosticados comumente nos homens homossexuais HIV-positivos. Esses tumores parecem estar associados a infecções anal ou retal concomitante pelos papilomavírus humanos (HPV). Nas mulheres HIV-positivas, a incidência da **displasia cervical** associada ao HPV pode chegar a 40% e a displasia pode avançar rapidamente para **carcinoma invasivo da cérvice**.

Outras complicações da infecção pelo HIV são artrites, miopatia, síndromes GI, disfunção das glândulas supra-renal e tireóide, citopenias hematológicas e nefropatia. Desde que a doença foi descrita pela primeira vez em 1981, o conhecimento médico sobre a patogenia subjacente à AIDS tem sido ampliado a uma velocidade sem precedentes na história médica. Esse conhecimento resultou no desenvolvimento rápido de tratamentos voltados para o controle da infecção pelo HIV e também para as inúmeras infecções oportunistas e cânceres que a complica.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**23.** *Quais são as principais manifestações clínicas da AIDS?*

**24.** *Quais são as principais etapas do desenvolvimento da AIDS depois da infecção pelo HIV?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 5

*Uma criança de 2 meses é internada na UTI com febre, hipotensão, taquicardia e letargia. A história clínica é marcada por uma internação hospitalar semelhante com a idade de 2 semanas. O exame físico detecta temperatura de 39°C, monilíase oral e estertores no pulmão direito. As radiografias demonstram pneumonia multilobar. Em vista da história de infecções graves recidivantes, o pediatra suspeita de um distúrbio de imunodeficiência.*

Questões

**A.** *Qual é a imunodeficiência mais provável dessa criança? Por quê?*

**B.** *Quais são as anormalidades genéticas e celulares intrínsecas associadas a essa doença?*

**C.** *Qual é o prognóstico geral dos pacientes com essa doença?*

### CASO 6

*Um homem de 18 anos apresenta-se com queixas de febre, dor facial e congestão nasal compatíveis com o diagnóstico de sinusite aguda. A história clínica revela várias infecções sinusais, dois episódios de pneumonia e diarréia crônica, todos sugestivos de uma síndrome de imunodeficiência primária. A investigação diagnóstica confirma o diagnóstico de imunodeficiência variável comum.*

Questões

**A.** *Quais são as apresentações infecciosas mais freqüentes da imunodeficiência variável comum?*

**B.** *Quais são as anormalidades imunológicas intrínsecas responsáveis por esses quadros infecciosos?*

**C.** *Quais são as outras doenças que esse paciente tem mais risco de adquirir?*

**D.** *Qual é o tratamento indicado?*

### CASO 7

*Um homem de 31 anos, usuário de drogas injetáveis, apresenta-se no setor de emergência queixando-se principalmente de falta de ar. Ele refere que há 1 mês tem febre intermitente e sudorese noturna associada a tosse produtiva. A falta de ar piorou progressivamente; de início ocorria apenas aos esforços, mas agora fica dispnéico em repouso. O paciente tem sinais de angústia respiratória moderada. Os sinais vitais estão alterados com febre de 39°C, freqüência cardíaca de 112 bpm, freqüência respiratória de 20/min e saturação de oxigênio de 88% respirando ar ambiente. Com exceção da ausência inesperada de ruídos respiratórios anormais, o exame físico é inexpressivo. As radiografias de tórax mostram infiltrado intersticial difuso característico de pneumonia por* Pneumocystis, *uma infecção oportunista.*

Questões

**A.** *Qual é a doença subjacente mais provável que explica a suscetibilidade desse paciente à pneumonia por Pneumocystis?*

**B.** *Qual é a patogenia da imunossupressão causada por essa doença subjacente?*

**C.** *Qual é a história natural dessa doença? Cite uma das apresentações clínicas comuns observadas durante sua progressão.*

## BIBLIOGRAFIA


### Geral

Delves PJ, Roitt IM: The immune system: Second of two parts. Lymphocytes and lymphoid tissue. N Engl J Med 2000;343:108.

Gleich GJ: Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. J Allergy Clin Immunol 2000;105:651.

Kinet JP: The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): From physiology to pathology. Annu Rev Immunol 1999;17:931.

Leung DY: Molecular basis of allergic diseases. Mol Genet Metab 1998;63:157.

Middleton E *et al* (editors): *Allergy: Principles and Practice*, 6th ed. Mosby, 2004.

Mosmann TR *et al*: Two types of murine helper T cells clone: I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol 1986;136:2348.

Zweiman B *et al*: Sequential patterns of inflammatory events during developing and expressed skin late-phase reactions. J Allergy Clin Immunol 2000;105:776.

### Rinite alérgica

Barnes PJ: New directions in allergic diseases: Mechanism-based antiinflammatory therapies. J Allergy Clin Immunol 2000;106:5.

Corren J: Rhinitis therapy in preventing hospitalization for asthma. J Allergy Clin Immunol 2004;113:415.

Durham SR *et al*: Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. N Engl J Med 1999;341:468.

Gendo K: Strategies for evaluating allergic rhinitis. Ann Intern Med 2004; 140:278.

Juniper EF: Impact of upper respiratory allergic diseases on quality of life. J Allergy Clin Immunol 1998;101:S386.

Naclerio RM, Baroody F: Understanding the inflammatory processes in upper allergic airway disease and asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;101: S345.

Rolland J, O'Hehir R: Immunotherapy of allergy: Anergy, deletion, and immune deviation. Curr Opin Immunol 1998;10:640.

Sly R: Epidemiology of allergic rhinitis. Clin Rev Allergy Immunol 2002; 22:67.

### Doenças de imunodeficiência primária

Ballow M: Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 2002;109:581.

Buckley RH: Primary Immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 2000;343:1313.

Cunningham-Rundles C: Physiology of IgA and IgA deficiency. J Clin Immunol 2001;21:303.

Lekstrom-Himes JA, Gallin JI: Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. N Engl J Med 2000;343: 1703.

Sneller MC: Common variable immunodeficiency. Am J Med Sci 2001; 321:42.

Stiehm ER (editor): *Immunologic Disorders in Infants and Children*, 4th ed. Saunders, 1996.

World Health Organization Scientific Group: Primary immunodeficiency diseases. Clin Exper Immunol 1997;109(suppl 1):1.

### AIDS

Gandhi RT: Immunologic control of HIV-1. Annu Rev Med 2002;53:149.

Grossman ZM: CD4+ T-cell depletion in HIV infection: Are we closer to understanding the disease? Nat Med 2002;8:319.

Hogan CM, Hammer SM: Host determinants in HIV infection and disease: Part 1. Cellular and humoral immune responses. Ann Intern Med 2001;134:761.

Hogan CM, Hammer SM: Host determinants in HIV infection and disease: Part 2. Genetic factors and implications for antiretroviral therapeutics. Ann Intern Med 2001;134:978.

Katz M, Hollander H: HIV infection. In: *Current Medical Diagnosis and Treatment 2005*. Tierney LM Jr, McPhee SJ, Papadakis M (editors). McGraw-Hill, 2005.

1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1992;41(RR-17):1.

# Doenças infecciosas

4

*Karen C. Bloch, MD, MPH*

As doenças infecciosas causam morbidade e mortalidade significantes, especialmente naqueles indivíduos que são mais vulneráveis a enfermidades: os muito jovens, os idosos, os imunodeficientes e os pobres.

A patogenia das doenças infecciosas depende da relação entre o hospedeiro humano, o agente infeccioso e o ambiente externo. A Fig. 4.1 retrata um paradigma hospedeiro-agente-ambiente para o estudo de doenças infecciosas. O agente infeccioso pode ser **exógeno** (*i. e.*, normalmente não encontrado na superfície ou no interior do corpo), ou **endógeno** (*i. e.*, aquele que pode ser cultivado rotineiramente de um local anatômico específico, mas que, normalmente, não causa doença no hospedeiro). A infecção resulta quando um agente exógeno é introduzido em um hospedeiro a partir do ambiente, ou quando um agente endógeno sobrepuja a imunidade inata do hospedeiro, para causar doença. Claramente, a suscetibilidade do hospedeiro desempenha um papel importante em ambas as situações.

O ambiente inclui **vetores** (insetos e outros portadores que transmitem agentes infecciosos) e **hospedeiros zoonóticos ou reservatórios** (animais que albergam agentes infecciosos e, freqüentemente, atuam amplificando os mesmos). Por exemplo, o camundongo de pés brancos serve como um reservatório animal para *Borrelia burgdorferi*, a bactéria que causa a doença de Lyme. O carrapato *Ixodes* serve como inseto vetor. A infecção no camundongo é assintomática, e as bactérias podem multiplicar-se a níveis altos neste animal. Quando a larva do carrapato alimenta-se de um camundongo infectado, ela se torna infectada secundariamente com *B. burgdorferi*, e esta infecção persiste quando o carrapato passa ao estágio de ninfa. Subseqüentemente, quando uma ninfa infectada alimenta-se de um ser humano, a bactéria é transmitida à corrente sanguínea do hospedeiro.

O estudo das doenças infecciosas requer compreensão da patogenia, ao nível da população, do indivíduo, da célula e do gene. Por exemplo, ao nível da população, a disseminação da tuberculose na comunidade está relacionada com as interações sociais de um hospedeiro humano contagioso. Surtos de tuberculose têm ocorrido em abrigos de sem-teto, prisões, bares e asilos de idosos, quando um caso-índice entra em contato íntimo com pessoas suscetíveis. Em termo individual, a tuberculose resulta da inalação de gotículas respiratórias contendo bacilos tuberculosos transportados por via respiratória. No nível celular, esses bacilos ativam as células T, que desempenham um papel crítico na contenção da infecção. Os indivíduos com uma resposta de células T dificultada (p. ex., aqueles infectados pelo HIV) estão em risco particularmente elevado para a tuberculose primária, por ocasião da infecção inicial, ou para reativação de tuberculose latente, quando sua imunidade diminui. Finalmente, no nível genético, os indivíduos com polimorfismos específicos em um gene de proteína de macrófago podem estar em um risco significativamente mais alto para tuberculose pulmonar.

Microrganismos específicos têm uma tendência para causar certos tipos de infecção: o *Streptococcus pneumoniae* causa, comumente, pneumonia, meningite e bacteriemia, mas raramente causa endocardite (infecção das valvas do coração); a *Escherichia coli* é a causa comum de infecções GI e do trato urinário; as espécies de *Plasmodium* infectam hemácias e células hepáticas para causar malária; a *Entamoeba histolytica* causa disenteria amebiana, abscessos hepáticos, e assim por diante. O Quadro 4.1 apresenta uma abordagem clínica da tomada da história do paciente, que leva em consideração aspectos do hospedeiro e do ambiente, na identificação dos microrganismos mais provavelmente associados a síndromes clínicas específicas.

## DEFESAS DO HOSPEDEIRO CONTRA A INFECÇÃO

O corpo humano tem a capacidade de controlar a infecção através de vários mecanismos diferentes. Barreiras físicas impedem a penetração de bactérias do ambiente externo, e de locais do corpo normalmente colonizados para áreas anatômicas estéreis. Quando essas barreiras físicas são rompidas, o sistema imune é ativado (Fig. 4.2). A **imunidade constitucional ou inata**, provida por proteínas pré-formadas (p. ex., complemento) e células imunes (p. ex., fagócitos), que são ativadas por proteínas estranhas inespecíficas, permite uma resposta imediata ao material estranho. A **imunidade induzida**

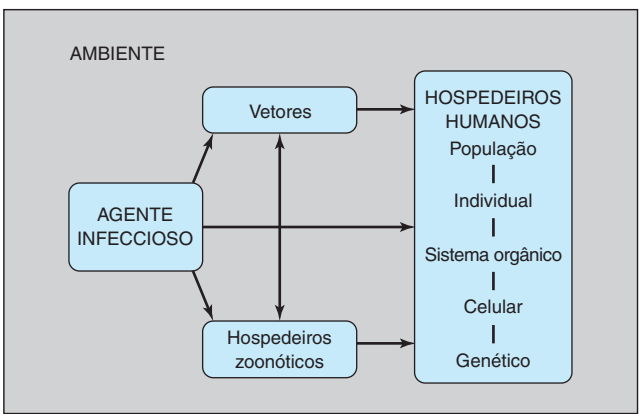



***Fig. 4.1*** As relações fundamentais envolvidas no modelo de interação hospedeiro-agente-ambiente. No hospedeiro, os mecanismos patogenéticos estendem-se do nível de populações (p. ex., transmissão de pessoa a pessoa) ao nível de processos celulares e moleculares (p. ex., suscetibilidade genética).

***Quadro 4.1*** Obtenção da anamnese no diagnóstico de doenças infecciosas

| Componente da história | História específica do hospedeiro | Aspectos ambientais | História específica do agente |
|---|---|---|---|
| História da moléstia atual | Idade<br>Sexo<br>Sintomas: duração, gravidade, padrão | Local de aquisição: lar, abrigo de idosos, hospital<br>Estação | Meningite por *Listeria* em idosos e neonatos, mas rara em outras faixas etárias; epidemias de *influenza* nos meses de inverno; infecções por *Enterococcus* resistentes à vancomicina em pacientes hospitalizados |
| História médica (inclusive medicamentos, alergias e imunizações) | Imunodeficiência (p. ex., HIV, transplantes, uso de esteróides, quimioterapia, asplenia). Doenças associadas (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, alcoolismo) | Exposição a agentes infecciosos (p. ex., internação recente, transfusão de sangue) | Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* em indivíduos infectados pelo HIV; colite por *Clostridium difficile* com uso recente de antibióticos |
| Hábitos e exposições | Uso de substâncias (p. ex., álcool, cigarros, tipo e via de administração de drogas ilícitas) | Contatos sexuais<br>Exposição a ambientes externos (infecções veiculadas por artrópodes)<br>Animais de estimação | Infecções ou agentes infecciosos associados a hábitos específicos do hospedeiro (p. ex., infecção pelo HIV, ou endocardite por *S. aureus*, em usuários de drogas injetáveis) |
| História social | Ocupação | Moradia coletiva: dormitório, prisão, albergue, quartel<br>Sem-teto<br>Viagem | Vírus da hepatite B, em técnico de laboratório; meningite meningocócica, em um calouro morando em dormitório da faculdade |
| História familiar | Tuberculose, síndromes de imunodeficiência | | Reativação de tuberculose latente |
| Interrogatório sistemático | Sintomas por sistema orgânico: constitucionais (febre, calafrios, sudorese noturna, perda ponderal); SNC (cefaléia, confusão); sistema cardiovascular (sensação de cabeça leve); pulmões (tosse, falta de ar); geniturinário (corrimento, disúria); sistema GI (dor abdominal, diarréia); pele (exantema) | Perda de integridade da pele (punção de vaso, traumatismo, arranhão, acupuntura), aparelho protético (sonda de Foley, dispositivo intra-uterino), procedimento odontológico (limpeza, extração), endoscopia | Endocardite após manipulação dentária; infecção tetânica após punção com agulha não-esterilizada; mononucleose aguda em paciente com febre e dor de garganta |

**ou adaptativa** inclui respostas adaptativas precoces e tardias, ativadas por proteínas antigênicas específicas (p. ex., produção de anticorpos ativos contra as cepas específicas de *S. pneumoniae* contidas na vacina pneumocócica, em um indivíduo previamente vacinado). A indução dessas células receptoras imunes específicas, que pode levar vários dias no hospedeiro ingênuo do ponto de vista imunológico, ocorre muito mais rapidamente durante a reinfecção, quando o sistema imune já foi preparado pela exposição prévia. A **imunidade protetora**, que ocorre após exposição inicial (infecção ou vacinação), através da geração de linfócitos de memória e anticorpos específicos ao agente patogênico, permite uma resposta muito mais rápida à reinfecção. Esses componentes da resposta imune são discutidos detalhadamente adiante.

## FLORA MICROBIANA NORMAL

Normalmente, o corpo humano alberga numerosas espécies de bactérias, vírus, fungos e protozoários. A grande maioria é constituída de **comensais**, ou **"flora normal"**, definidos como organismos que vivem em simbiose na superfície ou no interior do hospedeiro humano, mas raramente causam doença (Fig. 4.3). Os locais anatômicos onde, normalmente, são encontradas bactérias incluem a pele (estafilococos e difteróides), a orofaringe (estreptococos, anaeróbios), o intestino grosso (enterococos, bacilos entéricos) e a vagina (lactobacilos).

Pode ser difícil determinar quando um germe isolado é um componente da flora normal, e não um agente patogênico invasor. Por exemplo, cultura de estafilococos de uma amostra de sangue pode representar contaminação da pele por ocasião da flebotomia, ou pode indicar uma infecção na corrente sanguínea, potencialmente ameaçadora à vida. Pistas úteis incluem sintomas e sinais de infecção (p. ex., tosse, febre), e a presença de células inflamatórias (p. ex., células polimorfonucleares no esputo, e uma proporção aumentada de neutrófilos imaturos no sangue). O isolamento de um agente **obrigatoriamente patogênico**, como o *Mycobacterium tuberculosis*, em qualquer local, é diagnóstico de infecção. Felizmente, poucos microrganismos são patógenos absolutos. Por exemplo, o *Neisseria meningitidis*, um agente causal bacteriano importante de meningite, pode ser cultivado na orofaringe em até 10% de indivíduos assintomáticos, caso em que ele representa flora normal transitória. Mesmo assintomático, o hospedeiro pode servir como um **portador**, transmitindo bactérias a indivíduos suscetíveis. As infecções resultantes de comensais que raramente causam doença (p. ex., *Candida albicans*), ou de organismos comuns no ambiente, que geralmente não são considerados patógenos humanos (p. ex., complexo *Mycobacterium avium*; MAC), são denominadas **infecções oportunistas**. Essas infecções ocorrem quase exclusivamente em **hospedeiros imunodeficientes**, tais como pacientes infectados pelo HIV, ou recipientes de transplante. Os agentes são oportunistas na medida em que tiram

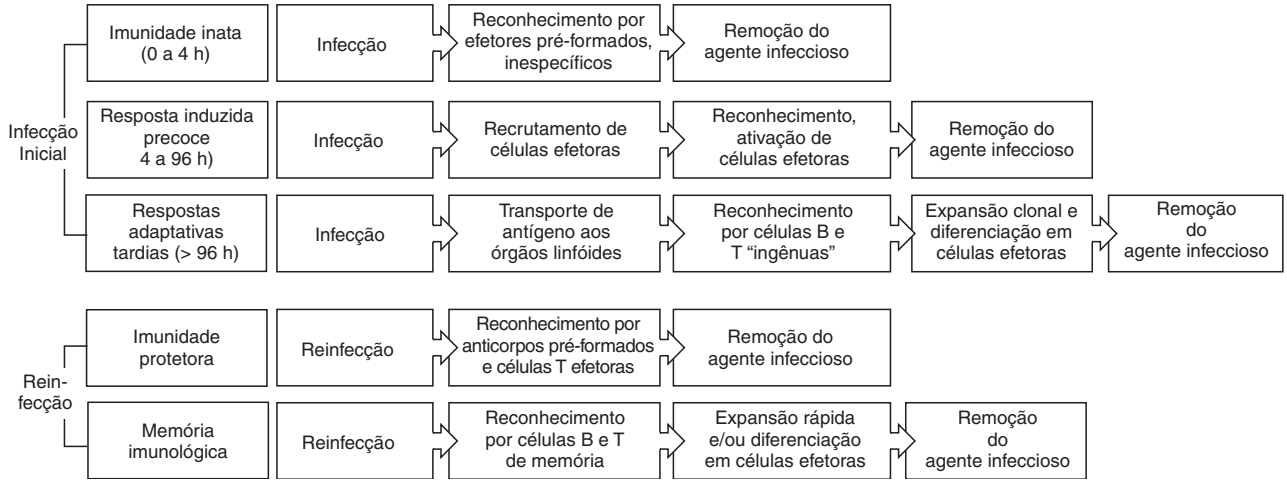



***Fig. 4.2*** Fases da resposta do hospedeiro à infecção. Durante a fase mais precoce do início da infecção, predominam os mediadores inespecíficos (complemento, fagócitos). A imunidade adaptativa (produção de anticorpos, estimulação de linfócitos) requer expansão clonal após reconhecimento de antígenos específicos. Uma vez induzida a imunidade para um agente específico, a resposta imune permanece pronta, de modo que a resposta à reinfecção é muito mais rápida.

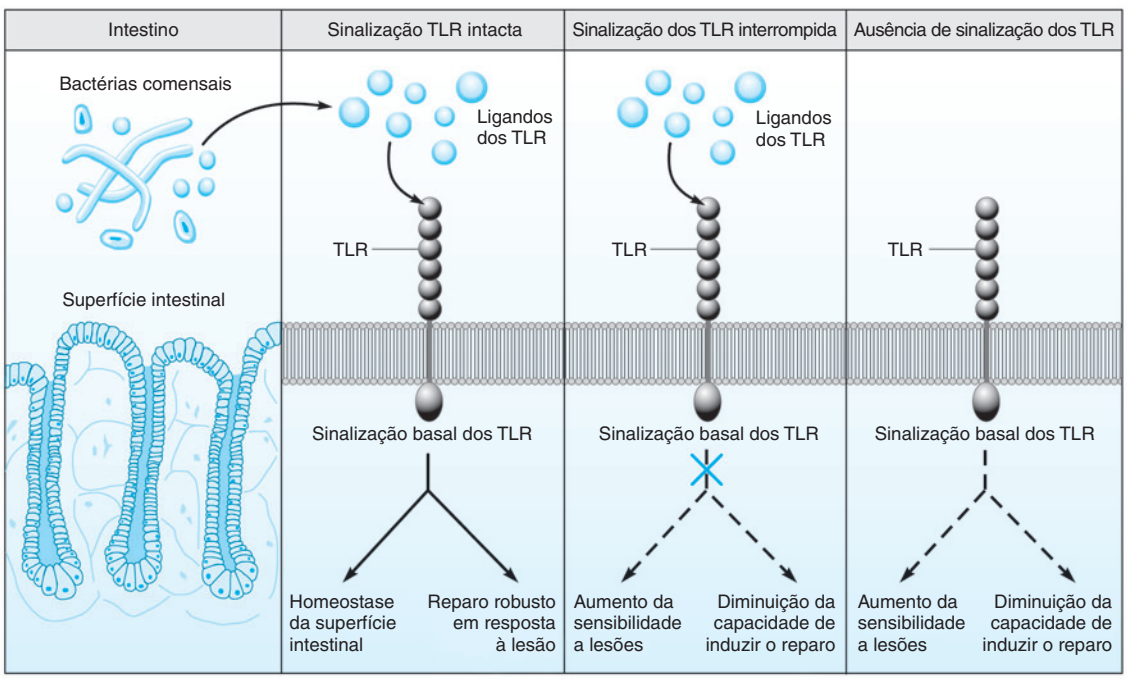



***Fig. 4.3*** As bactérias comensais secretam ligandos de receptores *toll-like* (TLR), que prendem os TLR na superfície to tecido intestinal normal. Essa interação estimula a sinalização basal, que protege contra a lesão celular. A interrupção da sinalização dos TLR ou a erradicação de bactérias comensais associada a antibióticos resulta no comprometimento da capacidade do epitélio intestinal suportar lesões, e de reparar o dano celular. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Madara J: Building an intestine — architectural contributions of commensal bacteria. N Engl J Med 2004;351:1686.)

vantagem da imunidade deprimida do hospedeiro para causar infecção, mas raramente causam doença em um hospedeiro imunocompetente.

O local a partir do qual um organismo é cultivado é importante para a diferenciação entre colonização e infecção. O crescimento de qualquer microrganismo a partir de um local normalmente estéril, tal como sangue, líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial (articular), ou tecidos profundos do corpo, é diagnóstico de infecção. Por exemplo, *Bacteroides*, o gênero de bactérias predominante no cólon, pode causar abscessos intra-abdominais e sepse, quando se rompe a integridade da mucosa colônica. O *Staphylococcus epidermidis*, um comensal cutâneo comum, pode causar bacteriemia após a colocação de cateter intravascular. O conhecimento da flora endógena comum pode ser útil na determinação da causa de uma infecção, e pode ajudar na escolha da terapia antibiótica empírica.

Quando a delicada simbiose entre o comensal e o hospedeiro é perturbada, a flora normal pode ser sobrepujada, ou por

organismos endógenos, ou exógenos. Este fenômeno, que pode ser transitório ou persistente, é chamado de **colonização**. Por exemplo, antibióticos de amplo espectro destruirão a flora vaginal normal, como os lactobacilos, e permitirão o crescimento excessivo de espécies de *Candida* (levedura). Quando a substituição da flora normal ocorre no ambiente hospitalar, diz-se dos colonizadores que é uma infecção **nosocomial adquirida**. Os organismos nosocomiais são patógenos importantes, porque, freqüentemente, são resistentes a múltiplos antibióticos. Não raramente, a colonização progredirá para infecção sintomática. Por exemplo, indivíduos hospitalizados por períodos prolongados com freqüência tornam-se colonizados por bactérias Gram-negativas, tais como *Pseudomonas aeruginosa*. Esses indivíduos, então, ficam em risco de infecções ameaçadoras para a vida, como a pneumonia por pseudomonas.

Os mecanismos de defesa do hospedeiro, que servem para inibir a colonização por bactérias patogênicas, incluem (1) depuração mecânica, (2) morte por fagocitose, e (3) privar os organismos de nutrientes necessários. Os colonizadores bem-sucedidos adaptaram-se para evitar, ou superar, essas defesas. Por exemplo, os gonococos, bactérias que causam gonorréia, evitam excreção na urina aderindo, através de fímbrias, ao epitélio da mucosa do trato urogenital. Os pneumococos resistem à fagocitose encapsulando-se dentro de uma camada viscosa que dificulta a captura pelos neutrófilos. Alguns estafilococos elaboram enzimas, conhecidas como hemolisinas, que destroem as hemácias do hospedeiro, dando-lhes, assim, acesso a uma fonte necessária de ferro.

A colonização de locais que são normalmente estéreis, ou têm poucos micróbios, geralmente é mais fácil, porque não há competição por nutrientes com a flora endógena. Contudo, freqüentemente, as defesas do hospedeiro nesses locais são vigorosas. Por exemplo, o estômago normalmente é estéril, porque poucos micróbios podem sobreviver ao pH gástrico normal de 4,0. Entretanto, se forem usados antiácidos para reduzir a acidez gástrica, ocorre colonização do estômago e da traquéia com bactérias Gram-negativas.

A flora normal previne a colonização através de mecanismos numerosos. Esses organismos, freqüentemente, têm uma vantagem seletiva em relação aos colonizadores, pois eles já estão estabelecidos no nicho anatômico. Isso significa que eles estão ligados a receptores na célula do hospedeiro, e são capazes de metabolizar nutrientes locais. Muitas espécies da flora normal são capazes de produzir bacteriocinas, proteínas que são tóxicas para outras cepas ou espécies bacterianas. Finalmente, a flora normal promove a produção de anticorpos, que podem ter reações cruzadas com os organismos colonizadores. Por exemplo, um anticorpo produzido contra *E coli*, uma bactéria Gram-negativa encontrada normalmente no intestino grosso, faz reação cruzada com a cápsula de polissacarídios de uma cepa de *N. meningitidis*, causadora de meningite. Quando a flora normal é alterada (p. ex., pela administração de antibióticos de amplo espectro), uma espécie bacteriana pode predominar, ou bactérias exógenas podem obter uma vantagem seletiva, permitindo a colonização e predispondo o hospedeiro à infecção.

## DEFESAS CONSTITUTIVAS DO CORPO

As defesas constitutivas do corpo humano são barreiras inespecíficas contra doenças infecciosas, que não requerem contato prévio com o microrganismo. Essas defesas consistem em simples barreiras físicas (p. ex., pele) e químicas (p. ex., secreções gástricas ácidas), que previnem a penetração fácil de microrganismos no corpo. Alguns agentes infecciosos usam um vetor (como um inseto) para ultrapassar barreiras estruturais, e ganhar acesso direto ao sangue, ou a partes moles do corpo. Uma vez que um agente tenha penetrado no corpo, as principais defesas constitutivas são a resposta inflamatória aguda, e o sistema complemento. Essas defesas podem neutralizar o agente, recrutar células fagocitárias, e induzir uma resposta mais específica através da imunidade humoral e mediada por células. As defesas constitutivas do corpo são importantes do ponto de vista evolutivo, ao capacitar os seres humanos a encontrar e se adaptar a uma variedade de ambientes novos e cambiantes.

### Barreiras físicas e químicas à infecção

O epitélio escamoso da pele é a primeira linha de defesa contra microrganismos encontrados no mundo externo. À medida que as células epiteliais ceratinizadas da superfície se descamam, a pele mantém sua barreira protetora pela geração de novas células epiteliais abaixo da superfície. A pele também é banhada em óleos e umidade, pelas glândulas sebáceas e sudoríparas. Essas secreções contêm ácidos graxos, que inibem o crescimento bacteriano. Uma deficiência do suprimento vascular para a pele pode resultar em ruptura cutânea, e aumento da suscetibilidade à infecção. Por exemplo, pacientes cronicamente debilitados ou acamados podem sofrer de escaras de decúbito, como um resultado da pressão constante sobre partes corporais pendentes, predispondo a infecções graves pela flora cutânea, que em outras circunstâncias é inofensiva.

As membranas mucosas também fornecem uma barreira física à invasão bacteriana. As membranas mucosas da boca, faringe, esôfago e trato urinário inferior são compostas de várias camadas de células epiteliais, ao passo que aquelas do trato respiratório inferior, trato GI e trato urinário superior são camadas simples, delicadas, de células epiteliais. Essas membranas são revestidas por uma camada protetora de muco, que captura partículas estranhas e as impede de atingir o forro de células epiteliais. Visto que o muco é hidrófilo, muitas substâncias produzidas pelo corpo difundem-se facilmente na superfície, inclusive enzimas com atividade antimicrobiana, tais como lisozima e peroxidase.

### Resposta inflamatória

Quando um microrganismo cruza a epiderme, ou a superfície epitelial das membranas mucosas, encontra outros componentes das defesas constitucionais do hospedeiro. Essas respostas são constitucionais porque são inespecíficas, e não requerem contato prévio com o organismo para serem eficazes. Clinicamente, os sinais de inflamação (calor, eritema, dor e edema) são os aspectos característicos de infecção localizada, lesão tissular secundária, e da resposta do corpo a essa lesão. O suprimento sanguíneo à área afetada aumenta em resposta à vasodilatação, e os capilares tornam-se mais permeáveis, permitindo que anticorpos, complemento e leucócitos atravessem o endotélio e alcancem o local da lesão. Uma conseqüência importante da inflamação é que o pH dos tecidos inflamados diminui, criando um ambiente inóspito para o micróbio. O aumento do fluxo sanguíneo para a área permite o recrutamento contínuo de células inflamatórias, assim como dos componentes necessários para o reparo e recuperação dos tecidos.

Quando um microrganismo penetra nos tecidos do hospedeiro, ele ativa o sistema complemento e os componentes

da cascata da coagulação, e induz a liberação de mediadores químicos da resposta inflamatória. Esses mediadores resultam em aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, característicos da inflamação. Por exemplo, as anafilotoxinas C3a, C4a e C5a, produzidas pela ativação do complemento, estimulam a liberação de histamina pelos mastócitos. A histamina dilata os vasos sanguíneos, e aumenta ainda mais sua permeabilidade. Bradicinina também é liberada, aumentando a permeabilidade vascular.

As citocinas pró-inflamatórias incluem a interleucina-1 (IL-1), IL-6, fator de necrose tumoral e interferona-γ. Esses fatores, isoladamente ou em combinação, promovem febre, produzem sinais de inflamação local e desencadeiam respostas catabólicas. Durante uma infecção grave, a síntese hepática de proteínas é alterada, modificando o perfil das proteínas séricas. Esse perfil alterado tem sido designado como **reação de fase aguda**. Tipicamente, a concentração de albumina sérica é reduzida, ao passo que a proteína sérica amilóide A, a proteína C reativa, a ferritina e vários inibidores da proteinase se elevam. Ao mesmo tempo, os níveis séricos de zinco e ferro diminuem. Um estado de catabolismo é aumentado ainda mais pelas elevações simultâneas de cortisol, glucagon, catecolaminas e outros hormônios circulantes.

Respostas inflamatórias leves a moderadas exercem funções importantes de defesa do hospedeiro. Por exemplo, a temperatura corporal elevada pode inibir a replicação viral. A hiperemia inflamatória e a neutrofilia sistêmica otimizam a chegada de fagócitos aos locais de infecção. A diminuição da disponibilidade de ferro inibe o crescimento de micróbios como *Yersinia*, que requer esse elemento como um nutriente. Contudo, quando as respostas inflamatórias se tornam extremas, podem resultar em dano tissular extenso, como no caso de sepse.

## Sistema complemento

O sistema complemento é composto de uma série de proteínas plasmáticas e receptores de membrana celular, que são mediadores importantes de defesas do hospedeiro e inflamação (Fig. 4.4). A maioria dos efeitos biologicamente significantes do sistema complemento é mediada pelo terceiro componente (C3) e pelos componentes terminais (C5 a 9). Para desempenhar suas funções inflamatórias e de defesa do

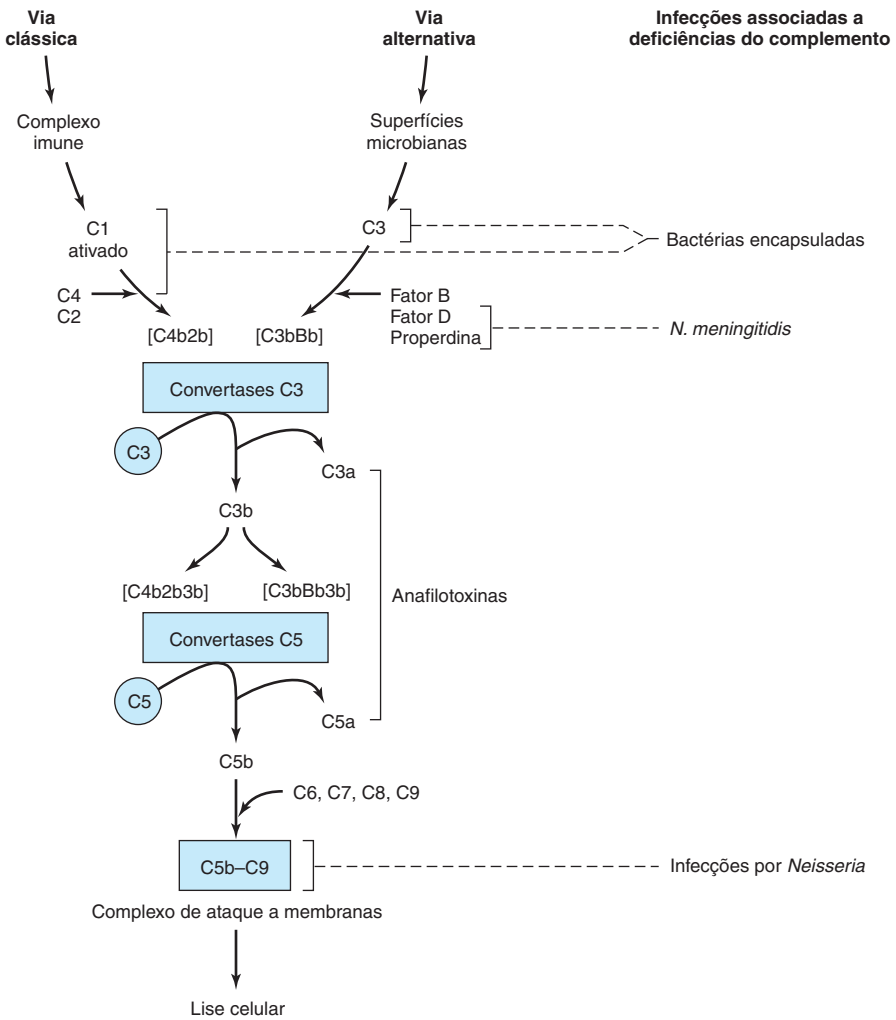



***Fig. 4.4*** **Seqüência da reação do complemento e infecções associadas aos estados de deficiência.** (Modificado e reproduzido, com autorização, de Nairn R: Immunology. Em: *Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology*, 22ª ed., Brooks GF, Butel JS, Morse SA [editores]. McGraw-Hill, 2001.)

hospedeiro, C3 e C5 a 9 devem primeiramente ser ativados. Têm sido reconhecidas duas vias de ativação do complemento, que foram denominadas de **clássica** e **alternativa**. A via clássica é ativada por complexos antígeno-anticorpo, ou partículas revestidas de anticorpo, e a via alternativa é ativada por mecanismos independentes de anticorpos, em geral por interação com componentes da superfície bacteriana. Ambas as vias formam C3 convertase, que faz a clivagem do componente C3 do complemento, uma proteína-chave comum a ambas as vias. As duas vias procedem, então, de modo idêntico, ligando componentes de ação tardia para formar um complexo (C5 a 9) de ataque a membranas, que resulta em lise da célula-alvo.

Uma vez ativado, o complemento funciona aumentando as defesas antimicrobianas de várias maneiras. O complemento facilita a fagocitose através de proteínas chamadas de **opsoninas**, que revestem os microrganismos invasores, fazendo-os suscetíveis a envolvimento e destruição pelos neutrófilos e macrófagos. O complexo de ataque a membranas derivado do complemento insere-se na membrana de um organismo-alvo, levando a aumento da permeabilidade e lise subseqüente da célula. O complemento também age indiretamente, através da produção de substâncias que têm quimiotactismo para leucócitos, e da promoção da resposta inflamatória.

Os distúrbios hereditários do complemento estão associados a um risco aumentado de infecção bacteriana. As infecções específicas vistas em pacientes com deficiências do complemento relacionam-se com as funções biológicas do componente ausente (Fig. 4.3). Os pacientes com deficiência de C3, ou de um componente de qualquer das duas vias, necessário para ativação do C3, tipicamente têm aumento da suscetibilidade a infecções com bactérias encapsuladas, como *S. pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Em contrapartida, os pacientes com deficiências de C5 a 9 têm resistência normal a bactérias encapsuladas, porque a opsonização mediada por C3b está intacta. Esses pacientes, entretanto, são suscetíveis de forma incomum a infecções potencialmente fatais por *N. meningitidis* e *N. gonorrhoeae*, porque são incapazes de formar um complexo de ataque a membranas, e, portanto, não podem provocar a lise da membrana celular da *Neisseria*. Doenças por deficiência de complemento podem ser mais comuns entre pacientes com certas doenças infecciosas do que se apreciava até então. Por exemplo, cerca de 15% dos pacientes com infecções meningocócicas sistêmicas têm uma deficiência hereditária de um componente terminal do complemento.

## Fagocitose

Depois que as barreiras naturais da pele ou membranas mucosas forem penetradas, as células fagocitárias — neutrófilos, monócitos e macrófagos — representam a próxima linha de defesa. O processo de internalização de organismos por essas células (**fagocitose**) envolve aderência do organismo à superfície da célula. Isso desencadeia a extensão de um pseudópodo para envolver a bactéria em uma vesícula endocítica, ou **fagossomo**. O neutrófilo polimorfonuclear circulante (PMN) é o fagócito mais bem estudado. Antes da ativação por atraentes químicos, os neutrófilos circulam em um estado metabolicamente quiescente. Quando fatores da quimiotaxia, metabólitos do ácido araquidônico, ou fragmentos de clivagem do complemento interagem com receptores específicos da membrana do PMN, o neutrófilo torna-se ativado rapidamente, e move-se na direção dos atraentes químicos. Depois da fagocitose, os mecanismos pelos quais o fagolisossomo mata o microrganismo podem ser divididos em processos independentes e dependentes de oxigênio. Os defeitos funcionais, ou as deficiências quantitativas de neutrófilos resultam em uma incidência aumentada de várias infecções diferentes.

A neutropenia, definida como uma contagem absoluta de neutrófilos < 1.000 células/$\mu\ell$, é um fator predisponente comum para infecções por bactérias e por fungos. O risco de infecção é inversamente proporcional ao número de neutrófilos, aumentando de forma significante com contagens de neutrófilos < 500 células/$\mu\ell$. Quanto mais longa a duração da neutropenia profunda, tanto maior o risco de infecção. Ao primeiro sinal de infecção (p. ex., febre), esses pacientes devem receber agentes antibacterianos de amplo espectro, que cubram patógenos bacterianos ameaçadores para a vida. Eles também estão em alto risco de infecção por vários fungos patogênicos invasivos, por causa da imunodeficiência subjacente (p. ex., *Aspergillus*), da necessidade de cateteres permanentes em veia central (p. ex., *Candida*), e do uso freqüente de hiperalimentação (p. ex., *Malassezia furfur*) nesta população.

Têm sido descritos vários distúrbios hereditários da função dos neutrófilos, inclusive a síndrome de Chédiak-Higashi, a deficiência de mieloperoxidase e a doença granulomatosa crônica. A **síndrome de Chédiak-Higashi** é um distúrbio hereditário raro, autossômico recessivo, no qual os neutrófilos têm um profundo defeito na formação de grânulos intracelulares. Bactérias opsonizadas, como o *S. aureus*, são ingeridas normalmente, mas persistem viáveis no interior da célula, presumivelmente por causa da incapacidade dos grânulos intracelulares fundirem-se com fagossomos para formar fagolisossomos. Os pacientes com a síndrome de Chédiak-Higashi experimentam infecções bacterianas recorrentes, mais freqüentemente envolvendo a pele e partes moles, e os tratos respiratórios superior e inferior.

A **deficiência de mieloperoxidase** é o distúrbio dos neutrófilos mais comum, com uma prevalência de um caso por 2.000 indivíduos. Nesse distúrbio, a fagocitose, a quimiotaxia e a degranulação são normais, mas a atividade microbicida para bactérias é retardada. Em geral, esses pacientes não sofrem infecções recorrentes. Ao contrário, a **doença granulomatosa crônica** é um grupo geneticamente heterogêneo de distúrbios hereditários, caracterizados por deficiência das células fagocitárias em produzir superóxidos. O defeito envolve neutrófilos, monócitos, eosinófilos e alguns macrófagos. O extermínio intracelular de micróbios dependente de oxigênio está dificultado, e esses pacientes são suscetíveis a infecções recorrentes, freqüentemente ameaçadoras à vida. Os pacientes com doença granulomatosa crônica também tendem a formar granulomas nos tecidos, particularmente nos pulmões, fígado e baço, e são especialmente suscetíveis a infecções por espécies de *S. aureus* e *Aspergillus*.

# DEFESAS INDUZIDAS DO CORPO

Embora as defesas constitucionais do hospedeiro contra infecções sejam geralmente inespecíficas, e não necessitem de exposição prévia ao agente invasor, as defesas induzidas são altamente específicas, e são alteradas, qualitativa e quantitativamente, pela exposição antigênica anterior. Os detalhes da fisiopatologia do sistema imune do hospedeiro são cobertos no Cap. 3. Infecções associadas a defeitos comuns da resposta imune induzida são mostradas no Quadro 4.2.

***Quadro 4.2*** Infecções associadas a defeitos comuns da resposta imune humoral e celular[1]

| Falha do hospedeiro na resposta imune | Exemplos de estados de defeitos imunológicos | Agentes etiológicos comuns de infecções |
|---|---|---|
| Deficiência ou disfunção dos linfócitos T | Aplasia, ou hipoplasia, do timo<br>Transplante de órgão sólido<br>Uso de corticosteróides<br>Gravidez | *Listeria monocytogenes, Mycobacterium, Candida, Aspergillus, Cryptococcus neoformans,* herpes simples, herpes-zoster |
| | AIDS | *Pneumocystis jiroveci*, citomegalovírus, herpes simples, complexo *Mycobacterium avium, C. neoformans, Candida* |
| Deficiência ou disfunção das células B | Agamaglobulinemia de Bruton ligada ao X<br>Agamaglobulinemia<br>Leucemia linfocítica crônica<br>Mieloma múltiplo | *Streptococcus pneumoniae,* outros estreptococos, *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Giardia lamblia, P. jiroveci,* enterovírus |
| | Deficiência seletiva de IgM | *S. pneumoniae, H. influenzae, E. coli* |
| | Deficiência seletiva de IgA | *G. lamblia,* vírus da hepatite, *S. pneumoniae, H. influenzae* |
| Deficiência ou disfunção mista de células T e B | Hipogamaglobulinemia comum variável | *P. jiroveci,* citomegalovírus, *S. pneumoniae, H. influenzae,* várias outras bactérias |
| | Ataxia-telangiectasia | *S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus, G. lamblia* |
| | Imunodeficiência combinada grave | *S. aureus, S. pneumoniae, Candida albicans, P. jiroveci,* vírus da varicela, vírus da rubéola, citomegalovírus |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Madoff LC, Kasper DL. Introduction to infectious diseases: Host-parasite interaction. Em: *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 14ª ed., Fauci AS *et al.* (editores). McGraw-Hill, 1998.

## ESTABELECIMENTO DE DOENÇAS INFECCIOSAS

Uma doença infecciosa ocorre quando um organismo patogênico causa inflamação ou disfunção orgânica. Isso pode ser causado diretamente pela própria infecção, ou quando o agente etiológico se multiplica no hospedeiro, ou indiretamente, em conseqüência da resposta inflamatória do hospedeiro. Muitas infecções são subclínicas, não produzindo qualquer manifestação óbvia de doença. Para causar infecção evidente, todos os microrganismos devem passar pelos seguintes estágios (Quadro 4.3): o microrganismo deve (1) **encontrar** o hospedeiro, (2) **penetrar** no hospedeiro, (3) **multiplicar-se e se disseminar** a partir do local de entrada, e (4) **causar lesão tissular no hospedeiro**, ou diretamente (p. ex., citotoxinas), ou de forma indireta (resposta inflamatória do hospedeiro). A gravidade da infecção varia de assintomática a potencialmente fatal, e a evolução pode ser caracterizada como aguda, subaguda ou crônica. Quer a infecção seja subclínica ou evidente, o desfecho é (1) resolução (p. ex., erradicação do patógeno infectante), (2) infecção crônica ativa (p. ex., HIV ou hepatite), (3) excreção assintomática prolongada do agente (p. ex., estado de portador para *Salmonella typhi*), (4) latência do agente dentro dos tecidos do hospedeiro (p. ex., tuberculose latente), ou (5) morte do hospedeiro pela infecção.

Exceto pelas **infecções congênitas** (adquiridas no útero), causadas por agentes tais como vírus da rubéola, *T. pallidum* e citomegalovírus, o primeiro encontro dos seres humanos com microrganismos é ao nascer. Durante o parto, o recém-nascido entra em contato com microrganismos presentes no canal vaginal da mãe e em sua pele. A maioria das bactérias que o neonato encontra não causa mal, e para aquelas que podem provocar infecção ele, em geral, tem **imunidade passiva**, através de anticorpos adquiridos da mãe no útero. Por exemplo, os neonatos são protegidos da infecção por *H. influenzae* pelos anticorpos maternos durante os primeiros 6 meses de vida, até que a imunidade passiva declina, e o risco de infecção por esta bactéria aumenta. Por outro lado, os recém-nascidos cujas mães têm a vagina colonizada por estreptococos do grupo B têm um risco aumentado de infecções graves no período perinatal, como sepse, ou meningite, por esse organismo.

A entrada direta no hospedeiro (*i. e.*, ultrapassando as barreiras químicas e físicas usuais) ocorre por **penetração**. Isso pode ocorrer quando (1) um inseto vetor inocula o agente infeccioso diretamente no hospedeiro (mosquitos transmitindo malária), (2) bactérias ganham acesso direto ao hospedeiro através da perda de integridade da pele ou membranas mucosas (trauma ou feridas cirúrgicas), ou (3) micróbios conseguem penetrar através de instrumentos, ou de cateteres, que permitem a comunicação entre locais habitualmente estéreis e meio externo (p. ex., cateteres venosos de permanência prolongada). O **ingresso** ocorre quando um agente infeccioso penetra no hospedeiro através de um orifício contíguo ao ambiente externo. Isso envolve, primariamente, a inalação de gotículas infecciosas em aerossol (*M. tuberculosis*), ou a ingestão de alimentos contaminados (salmonela, vírus da hepatite A).

Outros agentes infecciosos infectam diretamente as membranas mucosas, ou cruzam a superfície epitelial para causar infecção. Isso ocorre comumente nas doenças sexualmente transmissíveis. Por exemplo, o HIV pode atravessar membranas mucosas pela penetração de macrófagos do sêmen, cheios de vírus.

Depois do encontro inicial com o hospedeiro, o agente infeccioso deve multiplicar-se com sucesso no local de entrada. O processo pelo qual o microrganismo recém-introduzido é bem-sucedido na competição com a flora normal, e é capaz de se multiplicar, é denominado **colonização** (p. ex., pneumococos colonizando o trato respiratório superior). Quando o microrganismo se multiplica em um local, em geral estéril, isso é chamado de **infecção** (p. ex., pneumococos multiplicando-se nos alvéolos,

***Quadro 4.3*** O estabelecimento e o resultado das doenças infecciosas[1]

| Estágio da Infecção | Fatores que influenciam o estágio da infecção |
|---|---|
| Encontro | Estado imune do hospedeiro<br>Exógeno (colonização)<br>Endógeno (flora normal) |
| Entrada | Ingresso<br>Inalação<br>Ingestão<br>Entrada na membrana mucosa<br>Penetração<br>Picadas de insetos<br>Cortes e feridas<br>Iatrogênica (cateteres intravenosos) |
| Multiplicação e disseminação | Tamanho do inóculo<br>Fatores físicos<br>Nutrição microbiana<br>Fatores anatômicos<br>Santuário microbiano<br>Fatores da virulência microbiana |
| Lesão | Mecânica<br>Morte celular<br>Induzida por produto microbiano<br>Induzida pelo hospedeiro<br>Inflamação<br>Resposta imune<br>Imunidade humoral<br>Imunidade celular |
| Curso da infecção | Assintomática *versus* potencialmente fatal<br>Aguda *versus* subaguda *versus* crônica |
| Resultado da infecção | Resolução (autolimitada)<br>Crônica<br>Estado de portador (saprofítica *versus* parasitária)<br>Latente → Reativação<br>Óbito |

[1]Adaptado em parte, com autorização, de Shaechter M, Medoff G, Eisenstein BI (editores): *Mechanisms of Microbial Disease,* 3ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

causando pneumonia). Os fatores que facilitam a multiplicação e a disseminação da infecção incluem o tamanho do inóculo (a quantidade de organismos infecciosos introduzidos), fatores anatômicos do hospedeiro (p. ex., função ciliar deprimida em crianças com fibrose cística), disponibilidade de nutrientes para o micróbio, fatores físico-químicos (p. ex., pH gástrico), fatores da virulência microbiana, e santuário microbiano (p. ex., abscessos). Um abscesso é um caso especial no qual o hospedeiro conteve a infecção, mas é incapaz de erradicá-la, e essas infecções localizadas geralmente requerem drenagem cirúrgica. Uma vez introduzidas, as infecções podem espalhar-se ao longo da epiderme (impetigo), ao longo da derme (erisipela), ao longo dos tecidos subcutâneos (celulite), ao longo dos planos de fáscias (fasciite necrosante), para dentro do tecido muscular (miosite), ao longo de veias (tromboflebite supurativa), para dentro do sangue (bacteriemia, fungemia, viremia etc.), ao longo de linfáticos (linfangite), e para dentro de órgãos (p. ex., pneumonia, abscessos cerebrais, hepatite).

As infecções podem causar lesão direta ao hospedeiro através de uma variedade de mecanismos. Se organismos estiverem presentes em número e tamanho suficientes, pode ocorrer **obstrução mecânica** (p. ex., crianças com infecções GI por vermes podem apresentar obstrução intestinal). Mais comumente, os patógenos podem causar uma **resposta inflamatória** secundária intensa, que pode resultar em complicações potencialmente fatais (p. ex., crianças com epiglotite por *H. influenzae* podem apresentar obstrução mecânica das vias respiratórias, secundariamente a edema intenso das partes moles da epiglote). Algumas bactérias produzem **neurotoxinas**, que afetam o metabolismo das células do hospedeiro, em vez de causar lesão celular diretamente (p. ex., a toxina tetânica antagoniza os neurônios inibidores, causando estímulo dos neurônios motores sem oposição, manifestado clinicamente como rigidez muscular mantida). A morte de células do hospedeiro pode ocorrer por uma variedade de mecanismos. A *Shigella* produz uma **citotoxina** que causa a morte de enterócitos do intestino grosso, resultando na síndrome clínica de disenteria. A lise de células do corno anterior da medula espinhal, induzida pelo poliovírus, causa paralisia flácida. A **endotoxina** bacteriana dos Gram-negativos pode iniciar uma cascata de liberação de citocinas, resultando na síndrome de sepse e choque séptico.

A evolução no tempo de uma infecção pode ser caracterizada como **aguda**, **subaguda** ou **crônica**, e sua gravidade pode variar de assintomática a potencialmente fatal. Muitas infecções que começam como condições discretas e facilmente tratáveis, progridem rapidamente sem o tratamento imediato. Pequenas abrasões cutâneas, aparentemente insignificantes, superinfectadas pelo *S. aureus*, produtor da toxina da síndrome do choque tóxico (TSST-1), podem resultar em uma infecção fulminante e óbito. Até mesmo infecções indolentes, como a endocardite bacteriana causada pelo *Streptococcus viridans*, podem ser fatais, a menos que sejam reconhecidas e adequadamente tratadas.

Há três resultados potenciais da infecção: recuperação, infecção crônica e morte. A maioria das infecções evolui para cura, ou espontaneamente (p. ex., rinovírus, a causa principal do resfriado comum), ou com terapia clínica (p. ex., após tratamento de faringite estreptocócica com penicilina). As infecções crônicas podem ser **saprofíticas**, em cujo caso o organismo não afeta a saúde do hospedeiro; ou **parasitárias**, causando dano tissular ao mesmo. Um exemplo das primeiras é a *Salmonella typhi*, que pode se albergar de forma assintomática na vesícula biliar de cerca de 2% dos indivíduos após infecção aguda. A infecção crônica pelo vírus da hepatite B pode ser saprofítica, neste caso o hospedeiro humano é contagioso para o vírus, porém não há evidência clínica de lesão do fígado, ou parasitária, com dano hepático progressivo e cirrose. Uma última forma de infecção crônica é a **latência** tissular. O vírus varicela-zoster, agente etiológico da catapora, sobrevive nos gânglios das raízes dorsais, com a reativação causando erupção nos dermátomos, com vesículas ou ulcerações rasas, conhecida como herpes-zoster. Quando a capacidade do sistema imune de controlar a infecção aguda ou crônica é superada, a infecção pode resultar em **morte do hospedeiro**. O Quadro 4.4 resume algumas estratégias microbianas para suplantar as defesas imunes do hospedeiro. Um tema unificador é que todos os agentes infecciosos, independentemente de mecanismos específicos, precisam reproduzir-se com sucesso, e evadir os mecanismos de defesa do hospedeiro. Esse conhecimento ajuda o médico a prevenir infecções, (p. ex., vacinar contra o vírus da *influenza*); quando ocorrer a infecção, tratar e curar (antibióticos para infecção do trato urinário por *E. coli*); e quando a infecção não puder ser curada, prevenir a transmissão ulterior, a recorrência ou a reativação (p. ex., barreiras de proteção para reduzir a disseminação sexual do herpes simples genital).

***Quadro 4.4*** Seleção de estratégias microbianas contra defesas do hospedeiro[1]

| Ação de defesa do hospedeiro | Contra-ação microbiana | Exemplo |
|---|---|---|
| Ações do complemento | Mascaramento de substâncias ativadoras do complemento | *Staphylococcus aureus,* cápsula superficial<br>Meningococo, revestimento com IgA |
| | Inibição da ativação do complemento da superfície | *Schistosoma mansoni,* fatores aceleradores da deterioração |
| | Inibição da ação do complexo de ataque a membranas | *Salmonella,* antígeno O longo superficial |
| | Inativação da quimiotaxina do complemento C5a | *Pseudomonas aeruginosa* |
| Ações fagocitárias | Inibição do recrutamento de fagócitos | *Bordetella pertussis,* paralisação da quimiotaxia por toxina |
| | Morte de fagócitos por micróbios | *P. aeruginosa,* leucocidinas |
| | Escape da fagocitose | Estafilococos, proteína A de superfície |
| | Sobrevivência após fagocitose | Tripanosomas, entram no citoplasma<br>Riquétsias, entram no citoplasma<br>*Mycobacterium tuberculosis,* inibe a fusão do lisossomo<br>*Chlamydia psittaci,* inibe a fusão do lisossomo<br>Legionela, inibe a fusão do lisossomo |
| | Inibição da via oxidativa do fagócito | Estafilococos, produção de catalase contra $H_2O_2$ |
| Imunidade mediada por células | Depleção de células T CD4 | HIV |
| | Diminuição da produção de imunoglobulinas por células B | Vírus do sarampo |
| | Inibição da síntese de linfocinas | Leishmania |
| Imunidade humoral | Troca de antígenos de superfície | Vírus *influenza*<br>*Neisseria gonorrhoeae*<br>*Trypanosoma brucei* |
| | Proteólise de anticorpos | *Haemophilus influenzae,* proteases IgA |
| Imunidade humoral e mediada por células | Incorporação de DNA ao genoma do hospedeiro | Herpes simples<br>Herpes-zoster |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Schaechter M, Eisenstein BI, Engleberg NC (editores). The parasite's way of life. Em: *Mechanisms of Microbial Disease*, 3ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 1999.



## AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Quais os três mecanismos gerais de resistência do hospedeiro à colonização por bactérias patogênicas?*
2. *Quais as três maneiras em que a flora normal contribui para o equilíbrio entre saúde e doença?*
3. *Que defesas específicas do hospedeiro contra infecção não requerem contato prévio com o organismo infectante?*
4. *Quais são as categorias de resultados de uma infecção?*

# FISIOPATOLOGIA DAS SÍNDROMES DE DOENÇAS INFECCIOSAS SELECIONADAS

## ENDOCARDITE INFECCIOSA

### Apresentação clínica

A endocardite infecciosa representa uma infecção bacteriana, ou, raramente, fúngica, das valvas cardíacas. A infecção do endotélio extracardíaco é designada como "endarterite", e pode causar uma doença que é clinicamente semelhante à endocardite. O fator predisponente mais comum para endocardite infecciosa é a presença de valvas cardíacas com anormalidades estruturais. Conseqüentemente, os pacientes com história de cardiopatia reumática ou congênita, prolapso de valva mitral com um sopro audível, uma valva cardíaca protética ou história de endocardite estão em risco aumentado para endocardite infecciosa. A infecção acomete quase exclusivamente o lado esquerdo do coração (valvas mitral e aórtica), exceto em pacientes que são usuários de drogas injetáveis, ou, menos comumente, em pacientes com lesão valvar por um cateter na artéria pulmonar (Swan-Ganz), nos quais pode ocorrer infecção do lado direito do coração (valva tricúspide ou pulmonar).

### Etiologia

Os agentes infecciosos mais comuns causadores de endocardite infecciosa em valva natural são bactérias Gram-positivas, inclusive *Streptococcus viridans*, *S. aureus*, e enterococos. Pode-se antecipar qual a espécie bacteriana específica causando endocardite, com base nos fatores do hospedeiro. Os usuários de drogas injetáveis comumente introduzem *S. aureus* no sangue, quando são usadas agulhas não-esterilizadas, ou a pele não é limpa adequadamente antes da inserção da agulha. Os pacientes com tratamento dentário recente estão em risco de bacteriemia transitória por flora oral normal, particularmente *Streptococcus viridans*,

com endocardite subseqüente. As infecções do trato geniturinário com enterococos podem levar à bacteriemia, e à semeadura subseqüente de valvas cardíacas lesionadas. Os pacientes com valvas cardíacas protéticas também estão em risco de endocardite infecciosa resultante da flora cutânea, tal como *S. epidermidis* ou *S. aureus*. Antes da disponibilidade dos antibióticos, a endocardite infecciosa era uma doença progressivamente debilitante, incurável e fatal. Mesmo com antibióticos, a taxa de letalidade por endocardite aproxima-se de 25%, e a cura definitiva requer tanto a administração prolongada de antibióticos, como a cirurgia urgente para substituição de valvas cardíacas infectadas.

## Patogenia

Há vários fatores hemodinâmicos que predispõem os pacientes à endocardite: (1) uma corrente em jato de alta velocidade, causando turbulência no fluxo sanguíneo, (2) fluxo de uma câmara de alta pressão para uma de baixa pressão, e (3) um orifício comparativamente estreito separando as duas câmaras, o que cria um gradiente de pressão. As lesões da endocardite infecciosa tendem a se formar na superfície da valva na câmara cardíaca com a pressão mais baixa (p. ex., na superfície ventricular de uma valva aórtica anormal, e na superfície atrial de uma valva mitral anormal). O endotélio danificado por fluxo sanguíneo turbulento resulta em exposição de proteínas da matriz extracelular, promovendo a deposição de fibrina e plaquetas, que formam vegetações estéreis (**endocardite trombótica não-bacteriana ou endocardite marântica**). A endocardite infecciosa ocorre quando microrganismos são depositados sobre essas vegetações estéreis, durante o curso de bacteriemia (Fig. 4.5). Nem todas as bactérias aderem igualmente bem a esses locais. Por exemplo, *E. coli*, uma causa freqüente de bacteriemia, é raramente implicada como uma causa de endocardite. Ao contrário, organismos virulentos, tais como *S. aureus*, podem invadir o endotélio intacto causando endocardite, na ausência de anormalidades preexistentes das valvas.

Uma vez infectadas, essas vegetações continuam a aumentar através de mais deposição de plaquetas e fibrina, fornecendo às bactérias um santuário contra os mecanismos de defesa do hospedeiro, tais como leucócitos polimorfonucleares e complemento. Conseqüentemente, uma vez instalada a infecção, a vegetação infectada continua a crescer de modo amplamente desimpedido. A administração prolongada (4 a 6 semanas) de agentes bactericidas é necessária para a penetração na vegetação e cura dessa doença. Os agentes antimicrobianos bacteriostáticos que inibem, porém não matam as bactérias, são inadequados. Algumas vezes, a remoção cirúrgica da valva infectada é necessária para a cura, particularmente nas infecções por bacilos Gram-negativos ou fungos, se houver uma disfunção mecânica com insuficiência cardíaca congestiva resultante, ou nas infecções em valvas protéticas.

Uma marca da endocardite infecciosa é a bacteriemia persistente, que estimula tanto o sistema imune humoral como o celular. Uma variedade de imunoglobulinas está presente, resultando na formação de complexos imunes, níveis séricos aumentados do fator reumatóide e hipergamaglobulinemia inespecífica. A deposição de complexos imunes ao longo da membrana basal dos glomérulos renais pode resultar no desenvolvimento de glomerulonefrite aguda e insuficiência renal.

## Manifestações clínicas

A endocardite infecciosa é uma doença multissistêmica com manifestações protéicas. Por esses motivos, os sintomas podem ser inespecíficos, e o diagnóstico difícil. No Quadro 4.5 estão resumidos os aspectos importantes da anamnese, exame físico, resultados laboratoriais e complicações da endocardite infecciosa. As manifestações cutâneas sugestivas de endocardite incluem nódulos de Osler, pápulas dolorosas nas almofadas dos dedos e artelhos, das quais se pensa serem secundárias à deposição de complexos imunes; e lesões de Janeway, lesões hemorrágicas dolorosas nas palmas das mãos e plantas dos pés, causadas por microêmbolos sépticos (Fig. 4.6). Os sintomas e sinais de endocardite podem ser agudos, subagudos e crônicos. As manifestações clínicas refletem primariamente (1) alterações hemodinâmicas pela lesão da valva; (2) sintomas e sinais orgânicos por êmbolos sépticos (êmbolos do lado direito para os pulmões, êmbolos do lado esquerdo para o cérebro, baço, rim e extremidades); (3) sintomas e sinais orgânicos pela deposição de complexos imunes; e (4) bacteriemia persistente, com semeadura metastática da infecção (abscessos ou artrite séptica). A morte geralmente é causada por colapso hemodinâmico, ou por êmbolos sépticos para o SNC, resultando em abscessos cerebrais, ou aneurismas micóticos e hemorragia intracerebral. Os fatores de risco para um resultado fatal incluem comprometimento do lado esquerdo do coração, etiologia bacteriana que não *S. viridans*, doenças associadas, complicações da endocardite (insuficiência cardíaca congestiva, abscesso do anel da valva, ou doença embólica), e, em um estudo, tratamento médico sem cirurgia de valva.

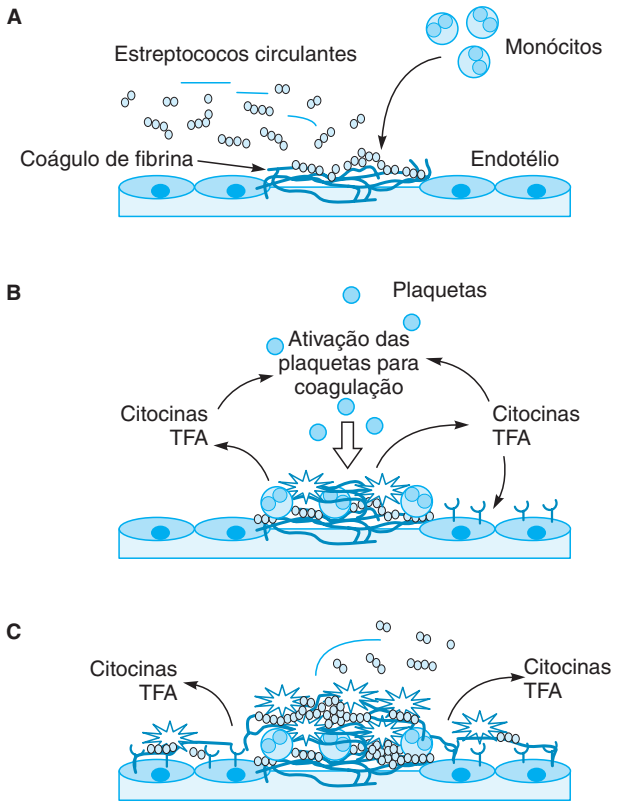



***Fig. 4.5*** Patogênese da colonização bacteriana da valva. Os estreptococos do grupo *viridans* aderem a coágulos de fibrina e plaquetas, que se formam no local danificado do endotélio cardíaco (painel A). Os estreptococos aderentes à fibrina ativam monócitos a produzir fator de atividade tecidual (TFA) e citocinas (painel B). Esses mediadores ativam a via da coagulação, resultando em maior recrutamento de plaquetas, e crescimento da vegetação (painel C). (Modificado e reproduzido, com autorização, de Moreillon P *et al.: Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. Infect Dis Clin North Am 2002; 16:297.)*

***Quadro 4.5*** Diagnóstico da endocardite infecciosa e suas complicações

| Anamnese | Exame físico | Dados laboratoriais | Complicações |
|---|---|---|---|
| Febre, calafrios, fadiga, mal-estar geral (sintomas constitucionais inespecíficos; podem ser agudos, subagudos ou crônicos) | "Má aparência"<br>Febre<br>Taquicardia<br>Hipotensão | Hemoculturas positivas<br>↑ Leucograma<br>↑ Hemossedimentação<br>↑ Fator reumatóide | **Sistêmicas**<br>Bacteriemia persistente<br>Síndrome de sepse |
| Cefaléias<br>Dor nas costas<br>Fraqueza focal | Edema de papila<br>Dor focal na coluna vertebral<br>Sinais focais ao exame neurológico (fraqueza, hiper-reflexia, sinal de Babinski positivo etc.) | TC ou RM do crânio<br>RM da coluna | **SNC**<br>Êmbolos cerebrais<br>Aneurisma micótico (com ou sem hemorragia)<br>Osteomielite vertebral<br>Abscesso epidural |
| Dispnéia<br>Ortopnéia<br>Edema dos pés | ↑ pressão venosa jugular<br>Sopros cardíacos<br>Pulsos de Quincke (AR)<br>Pulsos em martelo d'água (AR)<br>Estertores crepitantes<br>Refluxo hepatojugular | Radiografia de tórax<br>Eletrocardiograma<br>Ecocardiograma transtorácico<br>Ecocardiograma transesofágico | **Cardiovasculares (com endocardite do lado esquerdo)**<br>Insuficiência mitral<br>Insuficiência aórtica<br>Insuficiência cardíaca congestiva<br>Abscesso do anel da valva<br>Pericardite |
| Dor torácica pleural, tosse | Estertores crepitantes<br>Atrito pleural | Radiografia de tórax | **Pulmonares (com endocardite do lado direito)**<br>Êmbolos pulmonares sépticos |
| Dor no flanco<br>Urina de cor alterada (castanha)<br>Oligúria | Dor à palpação do flanco | ↑ uréia, ↑ creatinina<br>Piúria<br>Hematúria<br>Ultra-sonografia renal | **Renais**<br>Glomerulonefrite por complexos imunes<br>Êmbolos da artéria renal<br>Abscesso intra-renal<br>Abscesso perinefrético |
| Dor abdominal | Dor localizada à palpação abdominal<br>Hepatomegalia<br>Esplenomegalia | Ultra-sonografia abdominal<br>TC do abdome | **GI**<br>Abscessos hepáticos<br>Abscessos esplênicos<br>Êmbolos de artérias intestinais (isquemia intestinal) |
| Exantemas<br>Lesões dolorosas focais<br>Queixas visuais | Lesões de Janeway (máculas hemorrágicas indolores nas mãos e plantas dos pés)<br>Hemorragias em estilhaço (leitos ungueais)<br>Hemorragia subconjuntival<br>Petéquias<br>Nódulos de Osler (nódulos dolorosos)<br>Manchas de Roth (fundoscopia) | Biopsia de pele (baixa contribuição para o diagnóstico) | **Cutâneas, outras**<br>Êmbolos sépticos<br>Vasculite por complexos imunes |

## AUTO-AVALIAÇÃO

5. *Quais pacientes têm risco mais alto de endocardite infecciosa?*
6. *Quais são os principais agentes da endocardite infecciosa?*
7. *Que aspectos caracterizam a endocardite infecciosa em usuários de drogas intravenosas? E em pacientes com valvas cardíacas protéticas?*
8. *Que aspectos hemodinâmicos predispõem à endocardite infecciosa?*
9. *Cite algumas das várias manifestações clínicas da endocardite bacteriana não-tratada.*
10. *Quais são os fatores de risco para um resultado fatal? Quais as causas mais comuns de óbito na endocardite infecciosa não-tratada?*

# MENINGITE

## Apresentação clínica

Os sintomas comumente associados à meningite, tanto bacteriana como viral, incluem início agudo de febre, cefaléia, rigidez de nuca (**meningismo**), fotofobia, e confusão. A meningite bacteriana causa morbidade (seqüelas neurológicas, particularmente perda auditiva sensorineural) e mortalidade significantes, e por isso requer terapia antibiótica imediata. Com raras exceções, para a meningite viral só é necessário o tratamento de apoio com analgésicos.

Visto que as manifestações clínicas da meningite bacteriana e viral podem ser indistinguíveis, os exames laboratoriais do líquido cefalorraquidiano são críticos para a diferenciação dessas entidades. A **pleocitose de leucócitos no líquido cefalorraquidiano** (leucócitos no liquor) é a marca principal da meningite. A meningite bacteriana geralmente é caracterizada por pleocitose neutrofílica (predomínio de neutrófilos polimorfonucleares no líquido cefalorraquidiano). Causas comuns



***Fig. 4.6*** Achados cutâneos na endocardite bacteriana. A lesão macular hemorrágica no primeiro dedo é característica de uma lesão de Janeway, resultante de microabscessos na derme. A lesão nodular no segundo dedo é um nódulo de Osler, causado por deposição de complexos imunes. (Reproduzido, com autorização, de Maestre A *et al.*: Diagnosis: A Janeway lesion and an Osler's node. Clin Infect Dis 2001;32:149.)

de pleocitose linfocitária incluem infecções virais (p. ex., enterovírus, vírus do Nilo Ocidental), infecções fúngicas (p. ex., criptococos, em pessoas infectadas pelo HIV), e infecções por espiroquetas (p. ex., neurossífilis, ou neuroborreliose de Lyme). As causas não-infecciosas, como câncer, doenças do tecido conjuntivo, e reações de hiperssensibilidade a drogas também podem causar pleocitose linfocitária. O líquido cefalorraquidiano na meningite bacteriana geralmente é caracterizado por elevações acentuadas da concentração de proteína, um nível de glicose extremamente baixo, e, na ausência de tratamento prévio com antibiótico, uma coloração Gram-positiva para bactérias. Contudo, freqüentemente há uma superposição significante entre os achados no liquor na meningite bacteriana e não-bacteriana, e diferenciar estas entidades na apresentação é um desafio significante para o médico.

## Etiologia

Nos EUA, a microbiologia da meningite bacteriana mudou repentinamente na última década, em consequência da introdução da vacina conjugada para *Haemophilus influenzae*. O uso rotineiro desta vacina na população pediátrica eliminou, essencialmente, o *H. influenzae* como uma causa de meningite, resultando em um desvio da idade mediana entre pacientes com meningite bacteriana de 9 meses para 25 anos.

Os agentes bacterianos causadores de meningite variam de acordo com a idade do hospedeiro (Quadro 4.6). Em lactentes com menos de 3 meses, *E. coli*, *Listeria* e estreptococos grupo B são as causas mais comuns de meningite. Para crianças e adolescentes de 3 meses a 18 anos de idade, *S. pneumoniae* e *N. meningitidis* são as causas mais comuns, sendo o *H. influenzae* uma preocupação nas crianças não-imunizadas. Para adultos com idade de 18 a 50 anos, *S. pneumoniae* e *N. meningitidis* são as principais causas de meningite, ao passo que os idosos estão em risco para tais patógenos, assim como para *Listeria*. Agentes patogênicos adicionais devem ser considerados nos pacientes pós-neurocirurgia *(S. aureus, P. aeruginosa*), pacientes com derivações ventriculares (*S. epidermidis*, *S. aureus*, bacilos Gram-negativos), pacientes grávidas (*Listeria*), ou pacientes com neutropenia (bacilos Gram-negativos, inclusive *P. aeruginosa*). As meningites subagudas ou crônicas podem ser causadas por *M. tuberculosis*, fungos (p. ex., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*), e espiroquetas, tais como *Treponema pallidum* (o agente causal da sífilis), ou *Borrelia burgdorferi* (o micróbio que causa a doença de Lyme). O diagnóstico de meningite causada por esses organismos pode ser retardado, porque muitos deles são difíceis de cultivar, e requerem técnicas diagnósticas sorológicas ou moleculares especiais.

## Patogenia

A patogenia da meningite bacteriana envolve uma seqüência de eventos na qual os microrganismos virulentos superam os mecanismos de defesa do hospedeiro. (Quadro 4.7).

A maioria dos casos de meningite bacteriana começa com colonização bacteriana da nasofaringe (Fig. 4.7, painel A). Uma exceção é a *Listeria*, que entra na corrente sanguínea através da ingestão de alimentos contaminados. Bactérias patogênicas, como *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*, secretam uma protease IgA que inativa anticorpos do hospedeiro, e facilita a aderência à mucosa. Muitos dos patógenos causais também possuem características de superfície que aumentam a colonização da mucosa. O *N. meningitidis* prende-se a células epiteliais por projeções semelhantes a dedos, conhecidas como **fímbrias**.

Uma vez penetrada a barreira mucosa, as bactérias ganham acesso à corrente sanguínea, onde devem suplantar os mecanismos de defesa do hospedeiro, para sobreviver e invadir o SNC (Fig. 4.7, painel B). A cápsula bacteriana, um ponto em comum entre *N. meningitidis*, *H. influenzae* e *S. pneumoniae*, é o fator de virulência mais importante neste contexto. As defesas do hospedeiro se contrapõem aos efeitos protetores da cápsula pneumocócica pela ativação da via alternativa do complemento, resultando em ativação de C3b, opsonização, fagocitose e expurgação intravascular do organismo. Esse mecanismo de defesa está prejudicado em pacientes que sofreram esplenectomia, os quais estão predispostos ao desenvolvimento de bacteriemia avassaladora e meningite por bactérias encapsuladas. A ativação do complexo de ataque à membrana do sistema complemento é um mecanismo de defesa do hospedeiro essencial contra doença invasiva por *N. meningitidis*, e os pacientes com deficiências dos componentes tardios do complemento (C5 a 9) têm um risco aumentado para meningite meningocócica.

Os mecanismos pelos quais os patógenos bacterianos ganham acesso ao SNC são amplamente desconhecidos. Estu-

***Quadro 4.6*** Causas comuns de meningite bacteriana nos EUA, por idade do hospedeiro

| Patógeno | Idade | | | |
|---|---|---|---|---|
| | *< 3 meses* | *3 meses a 18 anos* | *18 a 50 anos* | *> 50 anos* |
| Estreptococos grupo B | X | | | |
| *E. coli* | X | | | |
| *Listeria monocytogenes* | X | | | X |
| *N. meningitidis* | | X | X | X |
| *S. pneumoniae* | | X | X | X |
| Bacilos aeróbicos Gram-negativos | X | | | X |

***Quadro 4.7*** Seqüência patogenética do neurotropismo bacteriano[1]

| Estágio neurotrópico | Defesa do hospedeiro | Estratégia do patógeno |
|---|---|---|
| 1. Colonização ou invasão da mucosa | IgA secretória<br>Atividade ciliar<br>Epitélio da mucosa | Secreção de protease IgA<br>Estase ciliar<br>Fímbrias aderentes |
| 2. Sobrevivência intravascular | Complemento | Evasão da via alternativa pela cápsula de polissacarídios |
| 3. Cruzamento da barreira hematocerebral | Endotélio cerebral | Fímbrias aderentes |
| 4. Sobrevivência dentro do LCR | Atividade opsônica deficiente | Replicação bacteriana |

[1]Reproduzido, com autorização, de Quagliarello V, Scheld WM: Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology, and progress. N Engl J Med 1992;327:864.

dos experimentais sugerem que receptores para os patógenos bacterianos estão presentes em células do plexo coróide, que podem facilitar o movimento desses agentes para o espaço subaracnóideo (Fig. 4.7, painel C). A invasão do liquor por um patógeno meníngeo resulta em aumento da permeabilidade da barreira hematocerebral, com vazamento de albumina para dentro do espaço subaracnóideo, onde os mecanismos locais de defesa do hospedeiro são inadequados para controlar a infecção. Normalmente, componentes do complemento são mínimos ou ausentes no líquido cefalorraquidiano. A inflamação das meninges leva a concentrações aumentadas, mas ainda baixas, do complemento, inadequadas para opsonização, fagocitose e remoção de patógenos meníngeos encapsulados. As concentrações de imunoglobulina também estão baixas no líquido cefalorraquidiano, com uma proporção média de IgG no sangue e liquor de 800:1. Embora a quantidade absoluta de imunoglobulina no líquido cefalorraquidiano aumente com a infecção, a proporção no líquido cefalorraquidiano relativa à do soro permanece baixa.

A capacidade dos patógenos meníngeos de induzir uma resposta inflamatória acentuada no espaço subaracnóideo contri-

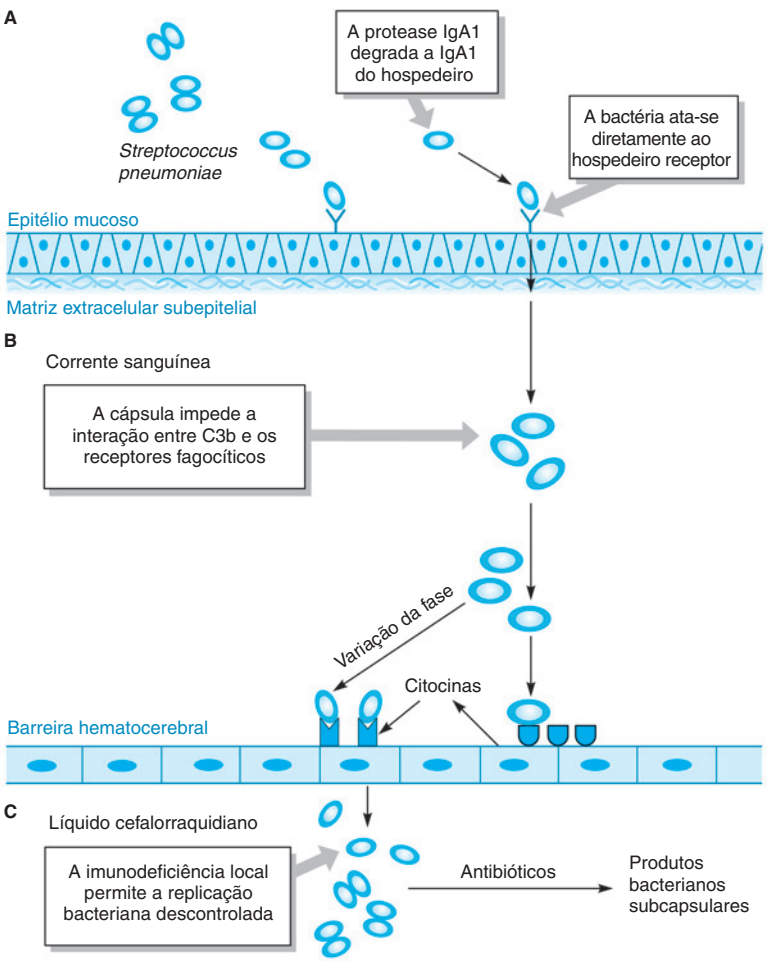



***Fig. 4.7*** Passos patogênicos levando à meningite pneumocócica. O pneumococo adere e coloniza a nasofaringe. A protease IgA1 protege o pneumococo do anticorpo do hospedeiro (painel A). Uma vez na corrente sanguínea, a cápsula bacteriana ajuda o pneumococo a evadir a opsonização (painel B). O pneumococo tem acesso ao líquido cefalorraquidiano através de receptores na superfície endotelial da barreira hematocerebral (painel C). (Reproduzido e modificado, com autorização, de Koedel U *et al.*: Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. Lancet Infect Dis 2002;2:731.)

bui para muitas das conseqüências fisiopatológicas da meningite bacteriana. Embora a cápsula bacteriana seja largamente responsável pela sobrevivência intravascular e no liquor dos agentes patogênicos, os componentes da superfície subcapsular (*i. e.*, a parede celular e o lipopolissacarídio) das bactérias são os determinantes mais importantes da inflamação das meninges. Pensa-se que os principais mediadores do processo inflamatório sejam IL-1, IL-6, metaloproteinases da matriz, e o fator de necrose tumoral (FNT). Dentro de 1 a 3 h depois da inoculação na cisterna de lipopolissacarídio purificado, em um modelo animal, há uma liberação brusca de FNT e IL-1 no liquor cérebro-espinhal, precedendo o desenvolvimento da inflamação. Realmente, a inoculação direta de FNT e IL-1 no líquido cefalorraquidiano produz uma cascata inflamatória idêntica àquela vista na infecção bacteriana experimental.

A liberação de citocina e enzima proteolítica leva à perda da integridade das membranas, com edema celular resultante. O desenvolvimento de edema cerebral contribui para um aumento da pressão intracraniana, cujo resultado potencial é a herniação cerebral, ameaçadora à vida (Fig. 4.8). O **edema cerebral vasogênico** é causado, principalmente, pelo aumento da permeabilidade da barreira hematocerebral. O **edema cerebral citotóxico** resulta de tumefação dos elementos celulares do cérebro, por causa de fatores tóxicos das bactérias ou dos neutrófilos. O **edema cerebral intersticial** reflete obstrução do fluxo de líquido cefalorraquidiano, como na hidrocefalia. A literatura sugere que radicais livres de oxigênio e o óxido nítrico também possam ser mediadores importantes do edema cerebral. Outras complicações da meningite incluem a **vasculite cerebral**, com alterações do fluxo sanguíneo do cérebro. A vasculite leva ao estreitamento, ou trombose, de vasos sanguíneos cerebrais, resultando em isquemia e, possivelmente, ao infarto cerebral.

A compreensão da fisiopatologia da meningite bacteriana tem implicações terapêuticas. Embora a terapia antibiótica bactericida seja crítica para o tratamento adequado, a morte rápida de bactérias libera fragmentos bacterianos inflamatórios, potencialmente exacerbadores da inflamação, e de anormalidades da microvasculatura cerebral. Em modelos animais, tem sido mostrado que a terapia antibiótica causa lise rápida de bactérias, e liberação de endotoxina bacteriana, resultando em aumento da inflamação no líquido cérebro-espinhal, e edema cerebral.

A importância da resposta imune para desencadear o edema cerebral tem levado os pesquisadores a estudar o papel de medicamentos antiinflamatórios adjuvantes para a meningite bacteriana. Tem sido demonstrado que os corticosteróides diminuem o risco de perda auditiva sensorineural em crianças com meningite por *H. influenzae*, e de mortalidade entre adultos com meningite pneumocócica; entretanto, as indicações clínicas do uso de esteróides na meningite permanecem controvertidas.

## Manifestações clínicas

Entre os pacientes que desenvolvem meningite bacteriana adquirida na comunidade, é comum uma infecção antecedente do trato respiratório superior. Pacientes com história de traumatismo craniano, ou de neurocirurgia, especialmente aqueles com vazamento persistente de liquor, estão em risco particularmente alto de meningite. As manifestações da meningite em lactentes podem ser difíceis de reconhecer e interpretar; portanto, o médico deve estar alerta para a possibilidade de meningite na avaliação de um neonato febril.

A maioria dos pacientes com meningite tem um início rápido de febre, cefaléia, letargia e confusão. Menos de metade queixa-se de rigidez de nuca, mas esta é observada ao exame físico em 30 a 70%. Outras pistas observadas em uma proporção variável dos casos incluem alteração do estado mental, náuseas ou vômitos, fotofobia, **sinal de Kernig** (resistência à extensão passiva da perna, com o paciente em decúbito dorsal), e **sinal de Brudzinski** (flexão involuntária do quadril e do joelho quando o médico faz flexão passiva do pescoço de paciente). Mais de metade dos pacientes com meningococemia desenvolve um exantema característico, com petéquias ou purpúreo predominando nas extremidades.

Embora uma alteração do estado mental (letargia, confusão) seja comum na meningite bacteriana, até 33% dos pacientes apresentam estado mental normal. Dez a 30% dos pacientes têm disfunção de nervos cranianos, sinais neurológicos focais, ou convulsões. Coma, edema de papila e tríade de Cushing

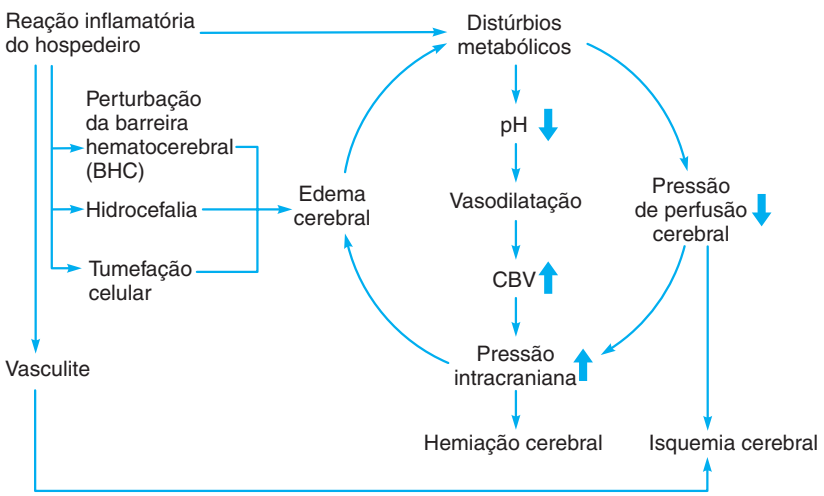



***Fig. 4.8*** Alterações fisiopatológicas levando à lesão de neurônios durante a meningite bacteriana BHC, barreira hematocerebral; CBV, volume sanguíneo cerebral. (Reproduzido, com autorização, de Koedel U *et al.*: Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. Lancet Infect Dis 2002;2:731.)

(bradicardia, depressão respiratória e hipertensão) são sinais funestos de **herniação** iminente (deslocamento do cérebro através do forame magno, com compressão do pedúnculo), prenunciando morte iminente.

Qualquer paciente com suspeita de meningite precisa de uma punção lombar de emergência, para coloração pelo Gram e cultura do líquido cefalorraquidiano, seguida imediatamente pela administração de antibióticos. Alternativamente, se houver suspeita de um processo neurológico focal (p. ex., abscesso cerebral), os antibióticos devem ser iniciados imediatamente, seguindo-se um estudo de imagem do cérebro (tomografia computadorizada ou ressonância magnética), e a punção lombar somente será realizada se não houver contra-indicação radiológica.

### AUTO-AVALIAÇÃO

11. *Qual é a apresentação típica da meningite bacteriana?*
12. *Quais são os principais agentes etiológicos da meningite, e como eles variam com a idade, ou com outras características do hospedeiro?*
13. *Qual é a seqüência de eventos no desenvolvimento da meningite, e que aspectos de organismos específicos predispõem à meningite?*
14. *Quais são as diversas causas de edema cerebral em pacientes com meningite?*
15. *Por que a lise rápida de bactérias é, teoricamente, perigosa na terapia da meningite?*
16. *Quais são as manifestações clínicas associadas à meningite bacteriana não-tratada?*

## PNEUMONIA

### Apresentação clínica

O trato respiratório é o local mais comum de infecção por microrganismos patogênicos. Estima-se que mais de 5 milhões de casos de pneumonia adquirida na comunidade ocorram a cada ano nos EUA, resultando em cerca de 1,1 milhão de hospitalizações. A pneumonia é a sexta causa principal de mortalidade nos EUA, e a causa mais comum de morte por uma doença infecciosa.

O diagnóstico e o tratamento da pneumonia requerem conhecimento dos fatores de risco do hospedeiro, dos agentes infecciosos em potencial, e das exposições ambientais. A pneumonia é uma infecção do parênquima pulmonar, causada por uma variedade de diferentes bactérias, vírus, parasitos e fungos, resultando em uma inflamação do parênquima pulmonar (alveolite), e no acúmulo de um exsudato inflamatório nas vias respiratórias. Com a disseminação para o interstício em torno dos alvéolos, ocorre consolidação e dificuldade na troca de gases. A infecção também pode se estender ao espaço pleural, causando **pleurisia** (inflamação da pleura que provoca dor à inspiração). A resposta exsudativa da pleura à pneumonia é chamada de **derrame pleural**, que pode, ele próprio, tornar-se infectado, e se transformar em pus (**empiema**).

### Etiologia

Apesar dos avanços tecnológicos no diagnóstico, um agente etiológico específico pode não ser identificado em até 50% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade. Mesmo em casos nos quais é feito um diagnóstico microbiológico, geralmente há um retardo de vários dias antes que o patógeno possa ser identificado, e a suscetibilidade aos antibióticos determinada. Portanto, o conhecimento dos organismos etiológicos mais comuns é crucial para a determinação racional de regimes antibióticos empíricos. As causas bacterianas de pneumonia na comunidade variam de acordo com doenças associadas, e com a gravidade da infecção pulmonar (Quadro 4.8).

O *S. pneumoniae* é o organismo mais freqüentemente isolado na pneumonia adquirida na comunidade, tanto em indivíduos imunocompetentes, como em imunodeficientes. Vários organismos adicionais requerem consideração especial, em hospedeiros específicos, ou por causa da importância em saúde pública (Quadro 4.9). A compreensão e a identificação dos fatores de risco do paciente (p. ex., tabagismo, infecção pelo HIV) e dos mecanismos de defesa do hospedeiro (reflexo da tosse, imunidade mediada por células) focalizam a atenção nos agentes etiológicos mais prováveis, guiam a terapia empírica, e sugerem intervenções possíveis para diminuir o risco adicional. Por exemplo, os pacientes que sofreram acidentes vasculares cerebrais, e têm diminuição da capacidade de proteger suas vias respiratórias, estão em risco de aspirar secreções da orofaringe. Precauções tais como evitar líquidos ralos nesses pacientes, podem diminuir o risco de infecções pulmonares futuras. Da mesma forma, um paciente infectado pelo HIV, com uma contagem de linfócitos CD4 baixa, está em alto risco de pneumonia por *Pneumocystis*, e deve receber antibióticos profiláticos. Os sintomas são inespecíficos, e não confiáveis para diferenciar as várias causas de pneumonia.

### Patogenia

Embora a pneumonia seja uma doença relativamente comum, ela é pouco freqüente em indivíduos imunocompetentes. Isso pode ser atribuído à eficácia das defesas do hospedeiro, inclusive barreiras anatômicas e mecanismos de defesa da nasofaringe e das vias respiratórias superiores, e a fatores locais, humorais e celulares, nos alvéolos. Os pulmões normais são estéreis abaixo das primeiras divisões dos grandes brônquios.

Os patógenos pulmonares alcançam os pulmões por uma de quatro rotas: (1) inalação direta de gotículas respiratórias infecciosas, (2) aspiração de conteúdo da orofaringe, (3) disseminação direta ao longo da superfície da membrana mucosa do sistema respiratório superior para o inferior, e (4) disseminação hematogênica. Os mecanismos de defesa antimicrobiana pulmonar são mostrados na Fig. 4.9. O ar que penetra com matéria particulada em suspensão está sujeito a turbulência nas fossas nasais, e assim a mudanças abruptas de direção, à medida que a corrente aérea é desviada através da faringe e ao longo dos ramos da árvore traqueobrônquica. As partículas maiores que 10 mm ficam presas no nariz ou na faringe; aquelas com diâmetros de 2 a 9 mm depositam-se no lençol mucociliar; somente as partículas menores alcançam os alvéolos. *M. tuberculosis* e *Legionella pneumophila* são exemplos de bactérias que são depositadas nas vias respiratórias inferiores, através da inalação. As bactérias presas nas vias respiratórias superiores podem colonizar a orofaringe, e, subseqüentemente, serem aspiradas para os pulmões, ou por "microaspiração", ou por aspiração franca através de uma epiglote aberta (p. ex., em pacientes que perdem a consciência após ingestão excessiva de álcool).

***Quadro 4.8*** Agentes etiológicos comuns da pneumonia adquirida na comunidade, conforme determinado pelas características do hospedeiro

| Agente etiológico | Paciente de ambulatório | | Hospitalizado | |
|---|---|---|---|---|
| | *Previamente sadio* | *Doenças associadas*[1] | *Infecção leve a moderada (não em UTI)* | *Infecção grave (necessitando de UTI)* |
| *S. pneumoniae* | X | X | X | X |
| *M. pneumoniae* | X | X | X | |
| *C. pneumoniae* | X | X | X | |
| *H. influenzae* | X | X | X | X |
| Vírus respiratórios | X | X | X | X |
| Espécies de *Legionella* | | X | X | X |
| *M. tuberculosis* | | | X | X |
| Fungos | | | X | X |
| Bacilos Gram-negativos entérico | | | X | X |
| *M. catarrhalis* | | X | X | X |
| Anaeróbios (aspiração) | | | X | X |
| *S. aureus* | | | | X |
| *P. aeruginosa* | | | | X[2] |

[1]As doenças associadas incluem apnéia crônica obstrutiva do sono, diabetes, doença cardíaca ou renal, ou neoplasia maligna.
[2]Se um dos seguintes fatores modificadores estiver presente: doença estrutural pulmonar, uso recente de antibióticos de amplo espectro, ou hospitalização.

***Quadro 4.9*** Fatores de risco comuns e causas de pneumonia em hospedeiros adultos específicos

| Fator de risco | Agentes etiológicos | | Mecanismo patogenético e comentários |
|---|---|---|---|
| | *Sintomas agudos* | *Sintomas subagudos ou crônicos* | |
| Imunodeficiência<br>1. Adquirida:<br>a. Infecção pelo HIV | *S. pneumoniae*<br>*P. jiroveci* | Fungos<br>*M. tuberculosis* | Disfunção imunológica mediada por células<br>Resposta humoral dificultada |
| b. Recipiente de transplante | Citomegalovírus<br>*Aspergillus*<br>*Legionella*<br>*P. jiroveci* | *Nocardia* | Disfunção imunológica mediada por células<br>Granulocitopenia (transplante de medula óssea) |
| 2. Herdada: deficiência do complemento etc. | *S. pneumoniae*<br>*N. meningitidis* | | Deficiências de opsonização e lise celular |
| Doença pulmonar crônica | *S. pneumoniae*<br>*H. influenzae*<br>*Moraxella catarrhalis* | | Limpeza mucociliar diminuída |
| Alcoolismo | *K. pneumoniae* | Infecção anaeróbica mista | Aspiração de conteúdos da orofaringe |
| Uso de drogas injetáveis | *S. aureus* | | Disseminação hematogênica |
| Exposição ambiental ou a animais | *Legionella* (água infectada)<br>*C. psittaci* (pássaros)<br>*C. burnetii* (animais)<br>Hantavírus (roedores) | *C. immitis* (sudoeste dos EUA)<br>*H. capsulatum* (leste do Mississipi)<br>*C. neoformans* (pássaros) | Inalação |
| Exposição institucional (hospital, abrigo para idosos etc.) | Bacilos Gram-negativos (p. ex., *P. aeruginosa, E. cloacae*)<br>*S. aureus* | | Microaspirações<br>Desvio dos mecanismos de defesa do trato respiratório superior (intubação)<br>Disseminação hematogênica (cateteres intravenosos) |
| Após *influenza* | *S. aureus*<br>Estreptococos | | Ruptura do epitélio respiratório<br>Disfunção ciliar<br>Inibição dos PMN |

O epitélio respiratório tem propriedades especiais para combater a infecção. As células epiteliais são cobertas por cílios móveis, revestidos por uma camada de muco. Cada célula tem cerca de 200 cílios que batem até 500 vezes/min, movendo a camada de muco para cima, através da laringe. O próprio muco contém componentes antimicrobianos, tais como lisozima e anticorpos de IgA secretória. Fumantes crônicos de cigarros têm diminuição da limpeza mucociliar, secundária a lesão dos cílios, e, freqüentemente, são incapazes de limpar as secreções respiratórias de modo adequado, e devem, portanto, utilizar com maior intensidade o reflexo da tosse, para eliminar os patógenos. O reflexo da tosse é um mecanismo fisiológico importante, pelo qual o material aspirado, o excesso de secreções e os corpos estranhos, são removidos das vias respiratórias.

As bactérias que atingem os bronquíolos terminais, os ductos alveolares e os alvéolos são desativadas, primariamente, por macrófagos alveolares e neutrófilos. A opsonização do microrganismo pelo complemento e anticorpos aumenta a fagocitose por essas células.

Deficiência a qualquer nível das defesas do hospedeiro aumenta o risco do desenvolvimento de pneumonia. As crianças com fibrose cística têm diminuição da atividade ciliar, e tendem a desenvolver infecções sinopulmonares recorrentes, particularmente com *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Os pacientes com granulocitopenia, quer adquirida ou congênita, também são suscetíveis a infecções pulmonares com bactérias Gram-negativas e fungos. O estímulo antigênico das células T leva à produção de linfocinas, que ativam os macrófagos, com aumento da atividade bactericida. Os pacientes infectados pelo HIV têm redução das contagens de linfócitos T CD4 e são predispostos a uma variedade de infecções bacterianas (inclusive micobactérias) e fúngicas.

## Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com pneumonia tem febre, tosse, taquipnéia, taquicardia e um infiltrado na radiografia de tórax. As manifestações extrapulmonares que podem fornecer pistas para os agentes etiológicos incluem a presença de aglutininas séricas a frio (*Mycoplasma pneumoniae*), faringite (*Chlamydia pneumoniae*), eritema nodoso (infecções por fungos e micobactérias), hiponatremia (*Legionella)* e diarréia (*Legionella*).

As seguintes questões devem ser respondidas para guiar a terapia empírica, em um paciente que apresenta sintomas consistentes com pneumonia: (1) Essa pneumonia foi adquirida na comunidade ou em uma instituição (p. ex., hospital, prisão, abrigo de idosos)? (2) Esse paciente tem imunodeficiência (infecção pelo HIV, receptor de transplante)? (3) Esse paciente é usuário de drogas injetáveis? (4) Esse paciente teve, recentemente, uma alteração da consciência (sugestiva de aspiração)? (5)

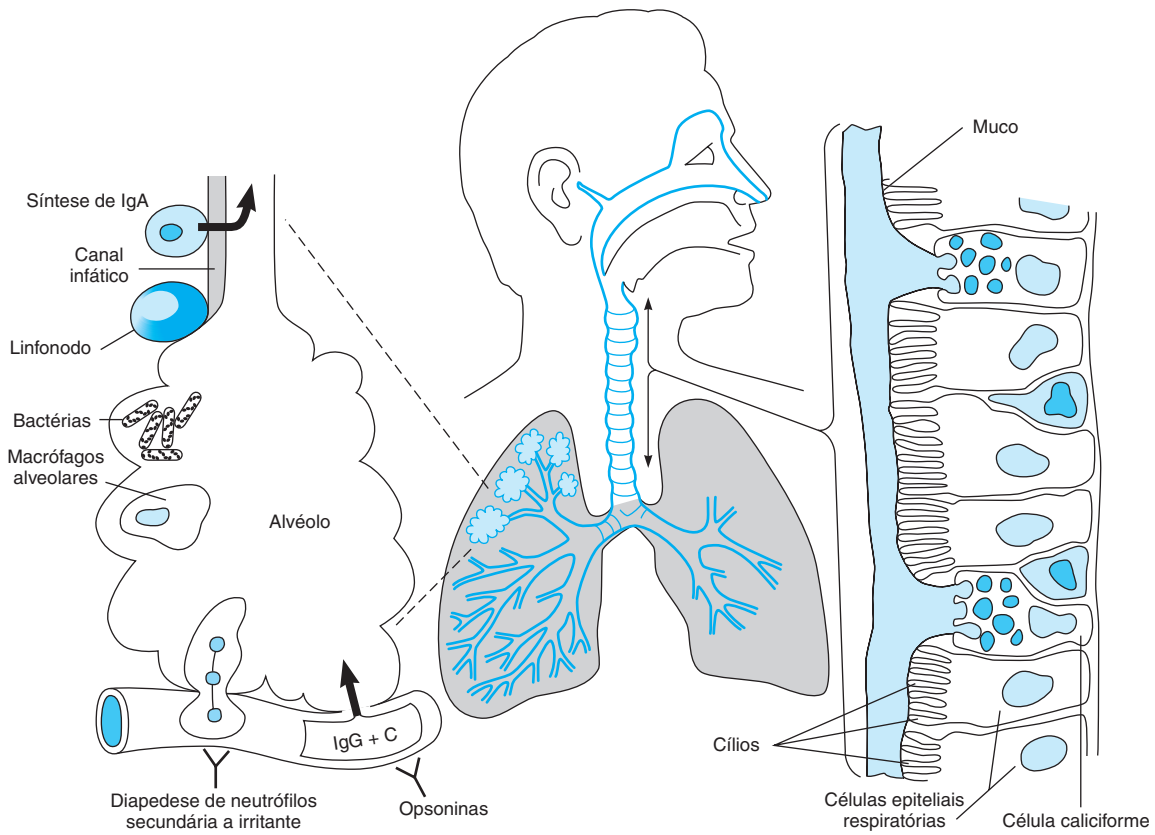



***Fig. 4.9*** Mecanismos de defesa pulmonar. Modificações abruptas na direção do fluxo de ar nas fossas nasais podem aprisionar patógenos em potencial. A epiglote e o reflexo da tosse previnem a introdução de partículas nas vias respiratórias inferiores. O epitélio ciliado respiratório impele a camada de muco sobrejacente (direita) para cima, em direção à boca. Nos alvéolos, a imunidade mediada por células, os fatores humorais e a resposta inflamatória defendem contra infecções do trato respiratório inferior. (C, complemento.) (Modificado e reproduzido, com autorização, de Storch GA: Respiratory system. Em: *Mechanisms of Microbial Disease*, 3ª ed., Schaechter M et al. [editores]. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.)

Os sintomas são agudos (dias) ou crônicos (semanas a meses)? (6) O paciente residiu ou viajou em áreas geográficas associadas a infecções endêmicas específicas (histoplasmose, coccidioidomicose)? (7) Esse paciente teve exposições zoonóticas recentes associadas a infecções pulmonares (psitacose, febre Q)? (8) Esse paciente pode ter uma infecção contagiosa de importância em saúde pública (tuberculose)? (9) A infecção pulmonar desse paciente pode estar associada a uma fonte comum de exposição (surto de *Legionella* ou de *influenza*)?

Somente pelas respostas a estas questões epidemiológicas, o médico pode considerar organismos causais possíveis e começar um tratamento empírico eficaz.

### AUTO-AVALIAÇÃO

17. *Quantos casos de pneumonia ocorrem nos EUA anualmente?*
18. *Quais são os patógenos importantes para cada um dos quatro grupos de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade?*
19. *Que aspectos do hospedeiro influenciam na probabilidade de causas específicas de pneumonia?*
20. *Quais são os quatro mecanismos pelos quais os agentes patogênicos alcançam os pulmões?*
21. *Quais são as defesas do epitélio respiratório contra a infecção?*

## DIARRÉIA INFECCIOSA

### Apresentação clínica

A cada ano, por todo o mundo, mais de 5 milhões de pessoas — a maioria delas crianças com menos de 1 ano — morrem de diarréia infecciosa aguda (ver também Cap. 13). Embora, nos EUA, o óbito seja um resultado raro da diarréia infecciosa, a morbidade é substancial. Estima-se que haja cerca de 300 milhões de episódios a cada ano, resultando em 1,8 milhão de hospitalizações, a um custo de 6 bilhões de dólares por ano. A morbidade e a mortalidade atribuíveis à diarréia devem-se, largamente, à perda de volume intravascular e de eletrólitos, através da secreção de quantidades copiosas de fluido para dentro do lúmen intestinal. Por exemplo, os adultos com cólera, se hidratados adequadamente, podem excretar, às vezes, mais de 1 ℓ de fluido por hora. Contraste-se isto com o volume normal de fluido perdido nas fezes diariamente (150 mℓ), e está claro porque perdas maciças de fluido, associadas à diarréia infecciosa, podem levar à desidratação, colapso cardiovascular e morte.

As infecções GI podem apresentar-se com sintomas primários do trato GI superior (náuseas, vômitos, dor epigástrica em cólica), sintomas do intestino delgado (diarréia aquosa profusa), ou sintomas do intestino grosso (tenesmo, urgência de defecar, diarréia sanguinolenta). As fontes de infecção incluem transmissão de pessoa a pessoa (disseminação fecal-oral da *Shigella*), transmissão veiculada pela água (*Cryptosporidium*), transmissão veiculada por alimentos (intoxicação alimentar por *Salmonella* ou *S. aureus*) e proliferação excessiva após administração de antibióticos (*Clostridium difficile*).

### Etiologia

Uma grande variedade de vírus, bactérias, fungos e protozoários infectam o trato GI. Entretanto, na maioria dos casos os sintomas são autolimitados e a avaliação diagnóstica não é realizada. Os casos que se apresentam à atenção médica são representados por pacientes com sintomas graves (p. ex., febre alta ou hipotensão), comprometimento imunológico (p. ex., HIV ou neutropenia), ou duração prolongada (p. ex., diarréia crônica, definida como durando 14 dias). Uma exceção são os grandes surtos de doença veiculada por alimentos, nos quais as investigações epidemiológicas podem detectar pacientes com variantes mais leves da doença.

### Patogenia

Uma abordagem abrangente das infecções GI começa com o modelo clássico de interação hospedeiro-agente-ambiente. Vários fatores do hospedeiro influenciam nas infecções GI. Os pacientes nas faixas etárias extremas e aqueles com doenças associadas (p. ex., infecção pelo HIV) estão em risco mais alto de infecção sintomática. Os medicamentos que alteram o microambiente GI, ou destroem a flora bacteriana normal (p. ex., antiácidos ou antibióticos), também predispõem os pacientes à infecção. Os agentes microbianos responsáveis por doença GI podem ser categorizados de acordo com o tipo de organismo (bactérias, vírus, protozoários), propensão a se ligar a diferentes locais anatômicos (estômago, intestino delgado, cólon), e à patogenia (enterotoxigênicos, citotoxigênicos, enteroinvasivos). Os fatores ambientais podem ser divididos em três categorias amplas, com base no modo de transmissão: (1) veiculados pela água, (2) veiculados por alimentos, e (3) de pessoa a pessoa. O Quadro 4.10 resume essas relações e fornece um arcabouço para avaliação da patogenia das infecções GI.

As infecções GI podem comprometer o estômago, causando náuseas e vômitos, ou afetar os intestinos delgado e grosso, com diarréia como sintoma predominante. O termo "gastrenterite" denota, classicamente, infecção do estômago e intestino delgado proximal. Os organismos que causam este distúrbio incluem *Bacillus cereus*, *S. aureus* e uma variedade de vírus (rotavírus, norovírus). O *B. cereus* e o *S. aureus* produzem uma **neurotoxina** pré-formada, que, mesmo na ausência de bactérias viáveis, é capaz de causar doença, e essas toxinas representam causas importantes de intoxicação alimentar. Embora os mecanismos exatos sejam mal compreendidos, acredita-se que as neurotoxinas atuem localmente, através de estimulação do sistema nervoso simpático, com um aumento resultante da atividade peristáltica, e centralmente, através de ativação dos centros eméticos do cérebro.

O espectro das infecções diarréicas é tipificado pelas diversas manifestações clínicas, e pelos mecanismos através dos quais famílias clonais de *E. coli* podem causar diarréia. A colonização do trato GI humano por *E. coli* é universal, ocorrendo, tipicamente, dentro de horas após o nascimento. Contudo, quando o organismo hospedeiro é exposto a cepas patogênicas de *E. coli*, que normalmente não estão presentes na flora intestinal, doença GI localizada, ou mesmo doença sistêmica, pode ocorrer. Há cinco classes principais de *E. coli* causadoras de diarréia: enterotoxigênica (ETEC), enteropatogênica (EPEC), ênteroo-hemorrágica (EHEC), enteroagregadora (EAggEC) e enteroinvasiva (EIEC) (Quadro 4.11). Os aspectos comuns a todas as *E. coli* patogênicas são a evasão às defesas do hospedeiro, a colonização da mucosa intestinal e a multiplicação com lesão das células do hospedeiro. Esse organismo, como todos os patógenos GI, deve sobreviver ao trânsito através do ambiente gástrico ácido, e ser

***Quadro 4.10*** Abordagem a infecções GI

| Paradigma | Categorias | Exemplos | Micróbios |
|---|---|---|---|
| Ambiente | Veiculada pela água | Suprimento de água contaminado | *Vibrio cholerae* |
| | Veiculada por alimentos | Alimento contaminado | *S. aureus*<br>*Salmonella* |
| | De pessoa a pessoa | Creches, orfanatos, escolas | *Shigella*<br>Rotavírus |
| Agente | Bacteriano | | *Campylobacter* |
| | Viral | | Norovírus |
| | Parasitário | | *Entamoeba histolytica* |
| Hospedeiro | Idade | Criança | *E. coli* êntero-hemorrágica |
| | Doença associada | HIV | *Cryptosporidium* |
| | Acidez gástrica | Uso de antiácidos | *Salmonella* |
| | Flora GI | Uso de antibióticos | *Clostridium difficile* |
| Local | Estômago | Gastrenterite | *B. cereus* |
| | Intestino delgado | Diarréia secretória | *V. cholerae* |
| | Intestino grosso | Diarréia inflamatória | *Shigella* |

***Quadro 4.11*** *Escherichia coli* na doença diarréica

| Classe | Populações suscetíveis | | Síndrome clínica | Local | Toxinas |
|---|---|---|---|---|---|
| | *Países desenvolvidos* | *Países em desenvolvimento* | | | |
| ETEC | Viajantes em retorno | Idade < 5 anos | Diarréia aquosa | Intestino delgado | Toxina termolábil e termoestável |
| EIEC | Rara | Todas as idades | Disenteria (diarréia sanguinolenta, muco, febre) | Intestino grosso > intestino delgado | Enterotoxina semelhante a *Shigella* |
| EHEC | Crianças, idosos | Rara | Colite hemorrágica, síndrome hemolítica-urêmica | Intestino grosso | Toxinas de Shiga (Stx1 e Stx2) |
| EPEC | Rara | Idade < 2 anos | Diarréia aquosa | Intestino delgado | Desconhecidas |
| EAEC | Rara | Crianças | Diarréia aquosa persistente | Intestino delgado | Enterotoxina termoestável enteroagregadora |

capaz de persistir no trato GI, apesar da força mecânica do peristaltismo, e da competição por nutrientes escassos com a flora bacteriana existente. A aderência pode ser inespecífica (em qualquer parte do trato intestinal), ou, mais comumente, específica, com a ligação ocorrendo em áreas anatômicas bem definidas.

Uma vez que ocorram a colonização e a multiplicação, o cenário está montado para a lesão do hospedeiro. A diarréia infecciosa é diferenciada clinicamente em secretória, inflamatória e hemorrágica, com mecanismos fisiopatológicos diferentes, responsáveis por essas apresentações diversas. A diarréia **secretória** (aquosa) é causada por várias bactérias (p. ex., *Vibrio cholerae*, ETEC, EAggEC), vírus (rotavírus, norovírus), e protozoários (*Giardia, Cryptosporidium*). Esses organismos prendem-se superficialmente a enterócitos no lúmen do intestino delgado. O exame de fezes é notável pela ausência de leucócitos fecais, embora, em casos raros, haja sangue oculto nas fezes. Alguns desses patógenos elaboram **enterotoxinas**, proteínas que aumentam a produção de monofosfato de adenosina cíclico intestinal (cAMP), levando à secreção de fluidos. O exemplo clássico é a cólera. A bactéria *V. cholerae* produz a toxina da cólera, que causa ativação prolongada de adenililciclase epitelial no intestino delgado, levando à secreção de quantidades maciças de fluido e eletrólitos, para dentro do lúmen intestinal (Fig. 4.10). Clinicamente, o paciente apresenta-se com diarréia copiosa ("fezes em água de arroz"), progredindo para desidratação e colapso vascular, se não houver reposição vigorosa de volume. A ETEC, uma causa comum de doença diarréica aguda em crianças pequenas, e a causa mais comum de diarréia em viajantes retornando de países em desenvolvimento, produz duas enterotoxinas. A toxina termolábil (LT) ativa a adenililciclase de maneira análoga à toxina da cólera, ao passo que a toxina termoestável (ST) provoca a atividade da guanililciclase.

A **diarréia inflamatória** é o resultado de invasão bacteriana da mucosa do lúmen, que acarreta destruição e morte celular. Os pacientes com essa síndrome geralmente estão febris, com queixas de dor abdominal inferior em cólica, assim como diarréia, que pode conter muco visível. O termo **disenteria** é usado quando há números significativos de leucócitos fecais e sangue visível. Os patógenos associados à diarréia inflamatória incluem EIEC, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* e *Entamoe-*

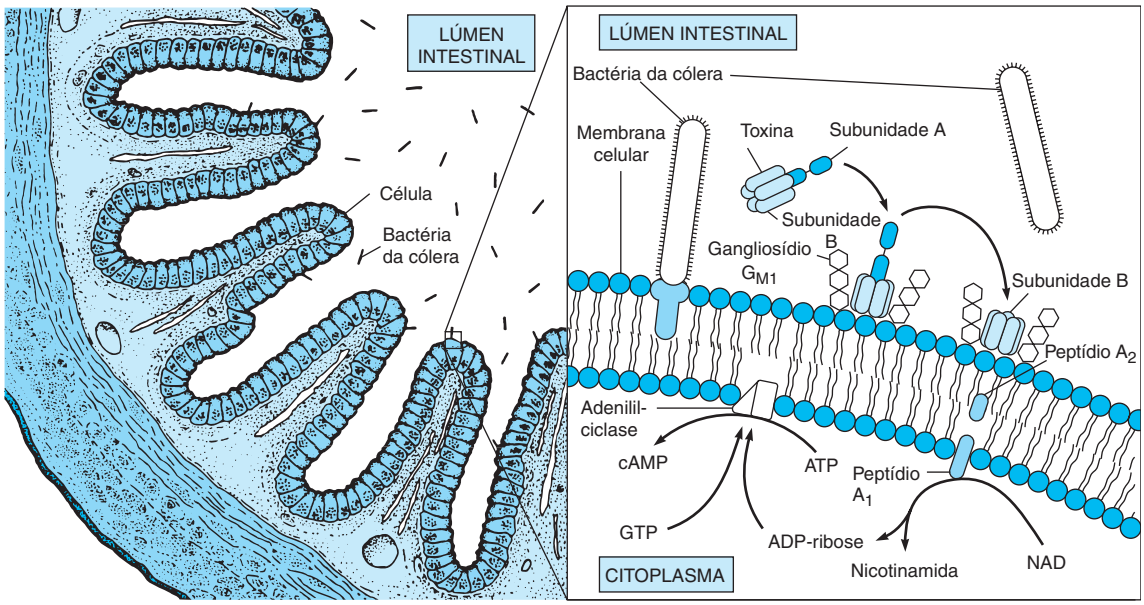



***Fig. 4.10*** Patogênese de *Vibrio cholerae* e de *E. coli* enterotoxigênica (ETEC) na doença diarréica. *V. cholerae* e ETEC compartilham mecanismos patogênicos semelhantes na causa da doença diarréica. As bactérias têm acesso ao lúmen do intestino delgado através da ingestão de alimento contaminado (**esquerda**). Elas elaboram uma toxina que é composta de uma subunidade A e cinco subunidades B. As subunidades B prendem-se à membrana da célula intestinal e facilitam a entrada de parte da subunidade A (**direita**). Subseqüentemente, isto resulta em uma ativação prolongada de adenililciclase e na formação de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), que estimula a secreção de água e eletrólitos pelas células endoteliais do intestino. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Holmberg SD: Cholera and related illnesses caused by *Vibrio* species and *Aeromonas*. Em: *Infectious Diseases*. Gorbach SL *et al*. [editores]. Saunders, 1992.)

*ba histolytica*. A *Shigella*, causa prototípica de disenteria bacilar, invade o enterócito através da formação de um vacúolo endoplásmico, que sofre lise no interior da célula. Então, as bactérias proliferam no citoplasma, e invadem as células epiteliais adjacentes. A produção de uma **citotoxina**, a toxina de Shiga, leva à destruição e morte celular local. A EIEC assemelha-se à *Shigella*, tanto clinicamente como no que diz respeito ao mecanismo de invasão da parede do enterócito; todavia, a citotoxina específica associada à EIEC ainda não foi identificada.

A **diarréia hemorrágica**, uma variante da diarréia inflamatória, é causada primariamente pela EHEC. A infecção com *E. coli* O157:H7 tem sido associada a numerosos óbitos pela síndrome hemolítica-urêmica, com vários surtos bem divulgados, relacionados com alimentos contaminados. A EHEC causa um espectro amplo de doença clínica, com manifestações que incluem (1) infecção assintomática, (2) diarréia aquosa (não-sanguinolenta), (3) colite hemorrágica (diarréia sanguinolenta, não-inflamatória), e (4) síndrome hemolítica-urêmica (uma doença aguda, primariamente de crianças, caracterizada por anemia e insuficiência renal). A EHEC não invade os enterócitos; entretanto, produz duas toxinas semelhantes à de Shiga (Stx1 e Stx2), que se parecem bastante com a mesma, em estrutura e função. Depois de prender a EHEC ao receptor da superfície da célula, a subunidade A da toxina de Shiga catalisa a clivagem destrutiva do RNA do ribossomo, e paralisa a síntese de proteína, levando à morte celular.

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas das infecções GI variam, dependendo do local acometido (Quadro 4.10). Por exemplo, na intoxicação alimentar estafilocócica, os sintomas se desenvolvem várias horas depois da ingestão de alimento contaminado com o *S. aureus*, produtor de neurotoxina. Os sintomas da intoxicação alimentar estafilocócica são vômitos profusos, náuseas e cólicas abdominais. A diarréia está presente de forma variável, conforme os agentes causais da gastrenterite. Diarréia aquosa profusa (não-inflamatória, não-sanguinolenta) está associada às bactérias que infectam o intestino delgado e elaboram uma enterotoxina (p. ex., *Clostridium perfringens*, *V. cholerae*). Em contrapartida, sintomas semelhantes a colite (dor abdominal inferior, tenesmo, urgência em defecar), e diarréia inflamatória ou sanguinolenta, ocorrem com as bactérias que infectam mais comumente o intestino grosso. O período de incubação geralmente é mais longo (> 3 dias) para as bactérias que se localizam no intestino grosso, e pode ocorrer invasão da mucosa colônica, causando febre, bacteriemia e sintomas sistêmicos.

### AUTO-AVALIAÇÃO

**22.** *Quantos indivíduos morrem anualmente no mundo de diarréia infecciosa?*

**23.** *Quais são os diferentes modos de disseminação da diarréia infecciosa? Exemplificar cada um.*

**24.** *Quais são os mecanismos patogenéticos pelos quais os organismos infecciosos causam diarréia?*

# SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

## Apresentação clínica

A sepse é a décima causa principal de morte nos EUA, com mais de 600.000 casos ocorrendo anualmente, e uma taxa global de letalidade próxima de 20%. Os custos médicos da sepse, nos EUA, ultrapassam 17 bilhões de dólares por ano. As taxas de sepse continuam a se elevar, secundariamente a avanços na medicina, tais como a disseminação do uso prolongado de cateteres intravasculares, o aumento da implantação de material protético (p. ex., valvas cardíacas e articulações artificiais), e a administração de fármacos imunossupressores e de agentes quimioterápicos. Essas intervenções contribuem para aumentar o risco de infecção e de sepse subseqüente.

O estudo da sepse tem sido facilitado pelo estabelecimento de definições padronizadas de casos (Quadro 4.12). A **síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS)** é um estado inflamatório inespecífico, que pode ser visto com infecções, assim como em condições não-infecciosas, como pancreatite, embolia pulmonar e infarto do miocárdio. Leucopenia e hipotermia, incluídas na definição de caso de SRIS, predizem um prognóstico ruim, quando associadas à sepse. A **sepse** é definida como a presença de SRIS, no cenário de um precipitante infeccioso identificado. A **sepse grave** ocorre quando há uma evidência objetiva de disfunção orgânica (p. ex., insuficiência renal, insuficiência hepática, estado mental alterado), em geral em associação à má perfusão dos tecidos. O estágio final da sepse é o **choque séptico**, definido como hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, ou uma queda de 40 mmHg abaixo da linha de base da pressão arterial sistólica) que não responde à reposição de fluidos.

## Etiologia

Embora a evidência de infecção seja um critério diagnóstico para sepse, apenas 28% dos pacientes com sepse têm bacteriemia, e pouco mais de 10% terão **bacteriemia primária**, definida como hemoculturas positivas, sem uma fonte óbvia de disseminação bacteriana. Locais comuns de infecção em pacientes com síndrome de sepse (por ordem decrescente de freqüência) incluem o trato respiratório, o trato geniturinário, fontes abdominais (vesícula biliar, cólon), infecções relacionadas com aparelhos e infecções de feridas ou de partes moles.

***Quadro 4.12*** Definição clínica de sepse

I. Síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS)
Dois ou mais dos seguintes:
(1) Temperatura de > 38°C ou < 36°C
(2) Freqüência cardíaca > 90/min
(3) Freqüência respiratória > 20/min ou $Pa_{CO_2}$ < 32 mmHg
(4) Contagem de leucócitos > $12 \times 10^9/\ell$ ou < $4 \times 10^9/\ell$, ou > 10% de formas imaturas (bastões)

II. Sepse
SRIS mais evidência de infecção

III. Sepse grave
Sepse mais disfunção orgânica, hipotensão ou má perfusão (inclusive acidose láctica, oligúria, alteração aguda do estado mental)

IV. Choque séptico
Hipotensão (apesar da reposição de fluidos) mais anormalidades por baixa perfusão

A bacteriologia da sepse tem evoluído na última década. As bactérias Gram-negativas (*Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas*), antigamente a causa mais comum de sepse, têm sido suplantadas por organismos Gram-positivos, que causam agora mais de 50% dos casos. Os estafilococos são as bactérias mais comuns cultivadas da corrente sanguínea, presumivelmente por causa de um aumento na prevalência de equipamentos de acesso venoso de uso prolongado, e de material protético implantado. Por motivos semelhantes, a incidência de sepse por fungos, particularmente a causada por *Candida*, tem aumentado drasticamente na última década. Infecções por *P. aeruginosa*, *Candida* e por organismos mistos (polimicrobianas) são prenunciadoras independentes de mortalidade.

## Patogenia

Os diferentes estágios da sepse (de sepse a choque séptico) representam um contínuo, com os pacientes progredindo, freqüentemente, de um estágio para o próximo dentro de dias, ou mesmo horas, após a internação. A sepse geralmente começa como uma infecção localizada. As bactérias podem, então, invadir a corrente sanguínea diretamente (levando à bacteriemia e hemoculturas positivas), ou podem proliferar localmente e liberar toxinas no sangue. Essas toxinas podem surgir de um componente estrutural das bactérias (p. ex., endotoxina, antígeno do ácido teicóico), ou podem ser exotoxinas, que são proteínas sintetizadas e liberadas pelas bactérias. A **endotoxina** é definida como a metade de **lipopolissacarídio (LPS)** contida na membrana exterior de bactérias Gram-negativas. A endotoxina é composta de uma cadeia externa de polissacarídio (a **cadeia lateral O**), que varia entre as espécies e não é tóxica, e uma porção lipídica altamente conservada (**lipídio A**), que está embebida na parte externa da membrana bacteriana. A injeção de endotoxina purificada, ou de lipídio A, é altamente tóxica em modelos animais, causando uma síndrome análoga ao choque séptico.

Até recentemente, a sepse era atribuída apenas à hiperestimulação da resposta inflamatória do hospedeiro, e liberação descontrolada de mediadores da inflamação. Embora, indubitavelmente, isso ocorra em um subgrupo de pacientes, a falha das intervenções médicas que visam bloquear essa resposta (p. ex., anticorpos monoclonais dirigidos contra endotoxina, bloqueio de IL-1 e do FNT, antagonistas da bradicinina, inibição da ciclooxigenase com ibuprofeno) sugere um processo mais complexo. Estudos têm mostrado que, quando a sepse persiste, a imunossupressão do hospedeiro desempenha um papel crítico. Estímulos específicos, tais como organismo, inóculo e local da infecção, provocam as **células T CD4** a secretar citocinas, com propriedades inflamatórias (célula T auxiliar do tipo 1), ou antiinflamatórias (célula T auxiliar do tipo 2) (Fig. 4.11). Entre os pacientes que movem de sepse, há uma perda significante de células essenciais para a resposta imune adaptativa (linfócitos B, células T CD4, células dendríticas). Acredita-se que a morte celular geneticamente programada, denominada **apoptose**, desempenhe um papel-chave na diminuição dessas linhagens celulares, e regule para baixo as células imunes sobreviventes. As conseqüências clínicas da sepse incluem alterações hemodinâmicas (taquicardia, taquipnéia), ventilação inadequada e má perfusão tecidual, com disfunção orgânica resultante (Fig. 4.11).

### A. Alterações Hemodinâmicas

Todas as formas de choque resultam em perfusão inadequada dos tecidos, e disfunção e morte celular subseqüentes

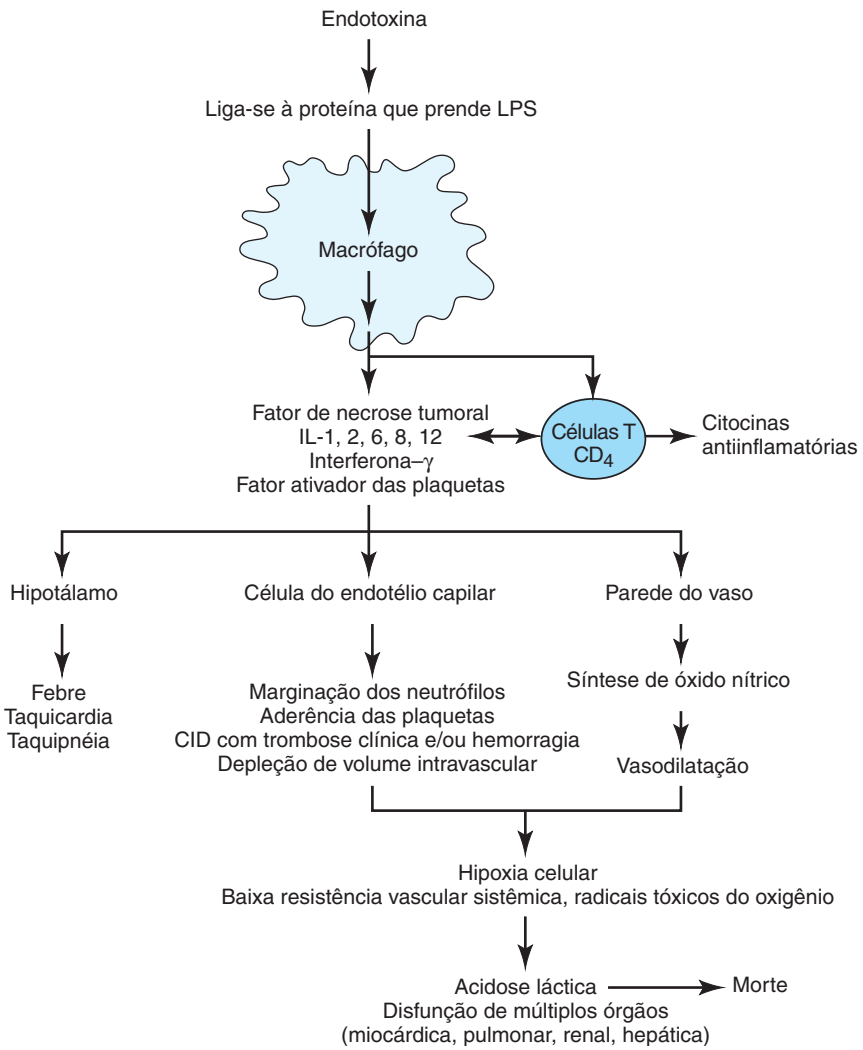



***Fig. 4.11*** Seqüência patogênica dos eventos no choque séptico. A ativação de macrófagos por endotoxina e outras proteínas leva à liberação de mediadores inflamatórios e modulação imune, resultando em lesão dos tecidos do hospedeiro, e, em alguns casos, a morte. (Reproduzido, com autorização, de Horn DL *et al.*: What are the microbial components implicated in the pathogenesis of sepsis? Clin Infect Dis 2000;31;852.)

(ver Cap. 11). Nas formas não-infecciosas (como choque cardiogênico e choque hipovolêmico), a **resistência vascular sistêmica** está elevada como um mecanismo de compensação, para manter a pressão sanguínea. Nos tecidos com má perfusão, há um aumento da extração de oxigênio das células vermelhas circulantes, levando à diminuição da oxigenação da artéria pulmonar. Em contrapartida, no início do choque séptico há hipovolemia por dilatação arterial e venosa inadequadas (baixa resistência vascular sistêmica), e vazamento de plasma para o espaço extravascular. Mesmo com a correção da hipovolemia, a resistência vascular sistêmica permanece baixa, apesar de um aumento compensador do **débito cardíaco**. A extração ineficiente de oxigênio, e a baixa perfusão dos tecidos, resultam em um aumento do conteúdo de oxigênio na artéria pulmonar.

Um estado circulatório hiperdinâmico, descrito como **choque distributivo**, para enfatizar a má distribuição do fluxo sanguíneo a vários tecidos, é o achado hemodinâmico comum na sepse. A liberação de substâncias vasoativas (inclusive o óxido nítrico) resulta na perda dos mecanismos normais de auto-regulação vascular, produzindo desequilíbrios no fluxo sanguíneo, com desvios regionais, e má perfusão relativa de alguns órgãos. Estudos em animais têm documentado alterações previsíveis no fluxo sanguíneo para os órgãos, com uma redução acentuada do fluxo para o estômago, duodeno, intestino delgado e pâncreas; uma redução moderada do fluxo sanguíneo para o miocárdio e músculos esqueléticos, e relativa preservação da perfusão dos rins e do SNC.

A depressão do miocárdio é um achado comum na fase inicial do choque séptico. No começo, os pacientes têm baixas pressões de enchimento cardíaco, e baixo débito cardíaco secundário à depleção de volume e vasodilatação. Depois da reposição de fluidos, o débito cardíaco é normal ou aumentado, mas a função ventricular é anormal. Vinte e quatro a 48 h após o início da sepse, as frações de ejeção ventricular esquerda e direita estão reduzidas, e os volumes do fim da diástole e do fim da sístole estão aumentados. Essa depressão miocárdica tem sido atribuída a efeitos tóxicos diretos de óxido nítrico, FNT

e IL-1. A fração de ejeção reduzida, e a conseqüente depressão miocárdica, são reversíveis nos pacientes que sobrevivem ao choque séptico.

### B. Disfunção Vascular e de Múltiplos Órgãos

A maioria dos pacientes que morrem de choque séptico tem hipotensão refratária, falência de múltiplos órgãos ou ambas. A hipotensão refratária pode ocorrer por dois mecanismos. No primeiro, alguns pacientes não podem manter um débito cardíaco alto, em resposta ao estado séptico, e desenvolvem insuficiência cardíaca progressiva de débito alto. No segundo, a insuficiência circulatória pode estar associada à vasodilatação intensa, e hipotensão refratária à reposição de fluidos intravenosos e terapia vasopressora.

O desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos representa a fase terminal de um processo hipermetabólico, que começa durante os estágios iniciais do choque. A insuficiência orgânica resulta de lesão microvascular induzida pelas respostas inflamatórias locais e sistêmicas à infecção. A má distribuição do fluxo sanguíneo é acentuada pela dificuldade do eritrócito mudar de forma, com obstrução microvascular. A agregação de neutrófilos e de plaquetas também pode reduzir o fluxo sanguíneo. A saída dos neutrófilos da margem do endotélio vascular resulta em liberação adicional de mediadores inflamatórios, e migração subseqüente de neutrófilos para os tecidos. Os componentes do sistema complemento são ativados, atraindo mais neutrófilos, e liberando substâncias ativas localmente, como prostaglandinas e leucotrienos. O resultado final de todas essas mudanças é o colapso microvascular, e, por fim, a falência orgânica.

O prognóstico da sepse depende do número de órgãos que entram em falência: a letalidade entre os pacientes com falência de múltiplos órgãos (três ou mais sistemas orgânicos) é de 70%. A insuficiência respiratória desenvolve-se em 18% dos pacientes com sepse. Na ponta mais grave do espectro está a **síndrome de angústia respiratória aguda**, caracterizada por hipoxia refratária, complacência pulmonar diminuída, edema pulmonar não-cardiogênico e hipertensão pulmonar. A insuficiência renal, vista em 15% dos casos, geralmente é um processo com múltiplos fatores, com lesão adicional por *shunts* no interior dos rins, baixa perfusão renal e administração de agentes nefrotóxicos (antibióticos e contrastes radiológicos). Outros órgãos afetados pela sepse incluem o SNC (estado mental alterado, coma), e o sangue (coagulação intravascular disseminada).

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de sepse incluem aquelas relacionadas com a resposta sistêmica a infecções (taquicardia, taquipnéia, alterações na temperatura e no leucograma), e aquelas relacionadas com disfunção de sistemas orgânicos específicos (anormalidades cardiovasculares, respiratórias, renais, hepáticas e hematológicas). A sepse começa, algumas vezes, com pistas muito sutis, que podem ser facilmente confundidas com enfermidades mais comuns e menos sérias. A atenção para com estes sinais iniciais de sepse pode levar ao reconhecimento e intervenção precoces. Sinais inespecíficos podem incluir taquipnéia isolada (sem dispnéia), taquicardia isolada (com pressão arterial normal), irritabilidade ou letargia, e febre inexplicável, calafrios ou mialgias. Anormalidades laboratoriais inespecíficas podem incluir alcalose respiratória, leucocitose e anormalidades discretas da função hepática.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**25.** *Qual a incidência de sepse e de choque séptico nos EUA? Qual é a taxa de mortalidade?*

**26.** *Que fatores contribuem para a sepse relacionada à hospitalização?*

**27.** *Que organismos são mais comumente associados à sepse?*

**28.** *Qual é o papel do sistema imune do hospedeiro na patogênese da sepse?*

**29.** *O que ativa a resposta imune?*

**30.** *Cite alguns aspectos hemodinâmicos característicos da sepse* versus *outras síndromes de choque?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 8

*Um homem de 55 anos de idade, que emigrou recentemente da China, apresenta-se no setor de emergências com febre. Ele declara que tem tido febre recorrente durante as últimas 3 semanas, associada a calafrios, sudorese noturna e mal-estar geral. Hoje, ele desenvolveu lesões novas, dolorosas, nas pontas dos dedos, o que o levou a comparecer à emergência. Digno de nota em sua história médica é que "ficou muito doente quando criança, depois de uma dor de garganta". Recentemente, extraiu vários dentes, por causa de cáries dentárias extensas. Ele não está usando medicamentos. Ao exame físico, tem febre de 38,5°C, pressão arterial de 120/80 mmHg, freqüência cardíaca de 108 bpm, freqüência respiratória de 16/min, com uma saturação de oxigênio de 97% ao ar ambiente. Ao exame da pele notam-se nódulos dolorosos nas pontas de vários dedos e artelhos. Tem hemorragias múltiplas, semelhantes a estilhaços, nos leitos ungueais e máculas hemorrágicas indolores nas palmas das mãos. Ao exame oftalmoscópico chamam atenção as manchas de Roth. O exame de tórax é normal à ausculta e percussão. Ao exame cardíaco é notável um sopro holossistólico grau 3/6, mais alto na reborda esternal inferior esquerda, com irradiação para a axila. Ao exame abdominal e das costas nada digno de nota.*

Questões

**A.** *Qual é o diagnóstico mais provável? Cite alguns dos fatores comuns predisponentes a esta doença. Qual o mais provável nesse paciente?*

**B.** *Que agentes infecciosos mais provavelmente estão envolvidos?*

**C.** *Que fatores hemodinâmicos predispõem a esta doença? Como esses fatores contribuem para o estabelecimento da doença e da resistência às respostas imunes normais do hospedeiro?*

**D.** *Que nome é dado às várias lesões encontradas nas mãos e nos pés desse homem? Qual é o mecanismo patogenético responsável por sua formação?*

**E.** *Cite algumas das outras manifestações clínicas comuns desta doença? Quais são as causas de morte mais comuns neste caso? Que fatores predizem um prognóstico fatal?*

## CASO 9

*Um homem de 25 anos de idade apresenta-se no setor de emergência com febre, e em um estado confuso, irracional. Ele está acompanhado por sua esposa, que relata a história. Ela declara que ele esteve bem até aproximadamente 1 semana atrás, quando desenvolveu sintomas de infecção respiratória superior, que demoraram a melhorar. Na manhã da internação, queixou-se de cefaléia intensa e progressiva e de náuseas. Vomitou uma vez. Tornou-se progressivamente letárgico, à medida que o dia progrediu, e ela o trouxe ao hospital. Ele não tem outros problemas de saúde, e não toma medicamentos.*

*Ao exame físico, tem febre de 39°C, pressão arterial de 95/60 mmHg, freqüência cardíaca de 100 bpm e freqüência respiratória de 18/min. Está letárgico e confuso, deitado com a mão sobre os olhos. A fundoscopia não mostra edema de papila. O pescoço está rígido, com um sinal de Brudzinski positivo. Nada a registrar aos exames de coração, pulmões e abdome. O exame neurológico é limitado pela incapacidade do paciente de cooperar, mas parece não ser focal. O sinal de Kernig (resistência passiva à extensão da perna fletida, com o paciente em decúbito dorsal) é negativo.*

Questões

**A.** *Qual é o diagnóstico infeccioso sugerido? Quais são os agentes etiológicos mais prováveis nesse paciente? Quais seriam se o paciente fosse um recém-nascido? E se fosse uma criança?*

**B.** *Qual a seqüência de eventos fisiopatológicos no desenvolvimento desta doença? Que aspectos dos patógenos envolvidos facilitam sua capacidade de produzir esta doença?*

**C.** *Quais são as possíveis causas de edema cerebral nesse paciente?*

**D.** *Que testes devem ser realizados para confirmar o diagnóstico? Que tipos de tratamentos devem ser iniciados, ou considerados? Por quê?*

## CASO 10

*Um homem de 68 anos apresenta-se no setor de emergência do hospital com febre aguda e tosse persistente. Ele tem tido tosse produtiva de esputo esverdeado por 3 dias, associada à falta de ar, dor torácica pleural do lado esquerdo, febre, calafrios e sudorese noturna. Tem história médica de doença pulmonar obstrutiva crônica, requerendo uso intermitente de esteróides. Seus medicamentos incluem albuterol, brometo de ipratrópio e corticosteróides inaláveis. O paciente mora em casa e é ativo. Ao exame físico, tem febre de 38°C, pressão arterial de 110/50 mmHg, freqüência cardíaca de 98 bpm, e freqüência respiratória de 20/min. A saturação de oxigênio é de 92% ao ar ambiente. É um homem magro, com dificuldade respiratória moderada, falando em sentenças de três ou quatro palavras. Ao exame dos pulmões notam-se estertores na base do pulmão esquerdo e na axila esquerda, e sibilos expiratórios difusos. Ao restante do exame nada é digno de nota. A radiografia de tórax revela um infiltrado no lobo pulmonar inferior esquerdo e na língula. É feito um diagnóstico de pneumonia e o paciente é internado no hospital para administração de antibióticos intravenosos.*

Questões

**A.** *Com base na enfermidade subjacente do paciente e na gravidade da doença, quais são os patógenos mais provavelmente implicados neste caso? Como mudaria seu diagnóstico diferencial se ele precisasse de internação na UTI?*

**B.** *Quais são os mecanismos pelos quais os patógenos alcançam os pulmões?*

**C.** *Quais são as defesas normais do hospedeiro contra a pneumonia?*

**D.** *Quais são os fatores de risco do hospedeiro mais comuns para pneumonia? Quais são os mecanismos patogênicos que aumentam o risco de pneumonia? Quais desses fatores de risco estão presentes nesse paciente?*

## CASO 11

*Uma mulher de 21 anos apresenta-se com queixa de diarréia. Ela retornou do México um dia antes da consulta. No dia anterior, teve início agudo de diarréia aquosa, profusa. Ela nega sangue ou muco nas fezes. Não teve febre associada, calafrios, náuseas nem vômitos. Não tem outros problemas de saúde, e não está usando medicamentos. Ao exame nota-se dor difusa, discreta, à palpação abdominal, sem rigidez de parede ou dor ao rechaço. As fezes são negativas para sangue oculto. Há a suspeita de diarréia infecciosa.*

Questões

**A.** *Quais são as diferentes maneiras de disseminação da diarréia infecciosa? Exemplifique cada uma.*

**B.** *Neste caso, qual o local anatômico de infecção mais provável? Por quê?*

**C.** *Qual o agente patogênico mais provável neste caso? Qual o mecanismo patogenético pelo qual ele causa diarréia?*

## CASO 12

*Uma mulher de 65 anos de idade é internada no hospital com pneumonia adquirida na comunidade. Ela é tratada com antibióticos intravenosos e recebe oxigênio por cânula nasal. Uma sonda de Foley é colocada em sua bexiga. No terceiro dia de internação os antibióticos passam a ser administrados via oral, em preparação para alta. Na noite do terceiro dia de internação, ela desenvolve febre e taquicardia. Culturas de sangue e de urina são solicitadas. Na manhã seguinte está letárgica e tem dificuldade de despertar. Sua temperatura é de 35°C, pressão arterial 85/40 mmHg, freqüência cardíaca 110 bpm, e freqüência respiratória de 20/min. A saturação de oxigênio é de 94% ao ar ambiente. Os exames de cabeça e pescoço não têm alterações dignas de nota. O exame dos pulmões não mudou em relação à*

*internação, com estertores na base esquerda. Ao exame cardíaco nota-se um ritmo rápido, porém regular, sem sopros, galopes ou atritos. O exame abdominal é normal. As extremidades estão quentes. Não há alterações focais ao exame neurológico. A paciente é transferida para a UTI para tratamento de sepse presumível e recebe fluidos e antibióticos intravenosos. As culturas de sangue e de urina são positivas para bastonetes Gram-negativos.*

Questões

**A.** *Que fatores contribuem para a sepse relacionada à hospitalização?*

**B.** *Por qual mecanismo os bastonetes Gram-negativos resultam em sepse? Que papel a resposta imune desempenha na patogênese da sepse?*

**C.** *Descreva as alterações hemodinâmicas que resultam em choque séptico.*

**D.** *Por quais mecanismos a sepse resulta em falência de múltiplos órgãos?*

**E.** *Que fatores predizem um prognóstico ruim em pacientes com sepse?*

## BIBLIOGRAFIA


### Geral

Ash C, Roberts L (editors): Ecology and evaluation of infection. Science 2001; 292:1089.

Brooks GF *et al*: *Jawetz, Melnick, and Adelberg's Review of Medical Microbiology*, 21st ed. McGraw-Hill, 1998.

Mandell GL *et al*: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases*, 5th ed. Churchill Livingstone, 2000.

Wilson WR, Sande MA: *Current Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases.* McGraw-Hill, 2001.

### Endocardite infecciosa

Crawford MH, Durack DT: Clinical presentation of infective endocarditis. Cardiol Clin 2003;21:159.

Mylonakis E, Calderwood SB: Infective endocarditis in adults. N Engl J Med 2001;345:1318.

### Meningite

De Gans J *et al*: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002;347:1549.

Koedel U *et al*: Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. Lancet Infect Dis 2002;2:731.

Scheld WM *et al*: Pathophysiology of bacterial meningitis: Mechanism(s) of neuronal injury. J Infect Dis 2002;186(suppl 2):S225.

### Pneumonia

File T: Community acquired pneumonia. Lancet 2003;362:1991.

Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730.

Mandell LA *et al*: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003;37:1405.

### Diarréia infecciosa

Guerrant RL *et al*: Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001;32:331.

Robins-Browne RM, Hartland EL: *Escherichia coli* as a cause of diarrhea. J Gastroenterol Hepatol 2002;17:467.

### Sepse, síndrome de sepse e choque séptico

Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;348:138.

Martin GS *et al*: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979–2000. N Engl J Med 2003;348:1546.

Riedemann NC *et al*: The enigma of sepsis. J Clin Invest 2003;112:460.

# Neoplasia

5

*Mark M. Moasser, MD*

O crescimento e a maturação celulares são acontecimentos normais no desenvolvimento orgânico durante a embriogênese, o crescimento, a reparação e a remodelagem tissulares após uma lesão. A regulação desordenada desses processos pode resultar na perda de controle sobre o crescimento, a diferenciação e a restrição espacial celulares. A neoplasia humana, de uma forma geral, representa um espectro de doenças caracterizadas pelo crescimento anormal e pela invasão celular. Embora os cânceres sejam tipicamente classificados pela sua origem tecidual ou pela sua localização anatômica, várias características são compartilhadas por todos os tipos. Também existe uma variação considerável entre os pacientes com um dado tipo de câncer, no que se relaciona à natureza das alterações celulares, bem como à apresentação clínica e à evolução da doença. O reconhecimento da evidente doença maligna através do exame físico ou de métodos de imagem necessita da presença no organismo de cerca de 1 bilhão de células malignas. Às vezes, uma **fase pré-clínica** pode ser reconhecida. Os sinais pré-clínicos podem consistir, entre outros, em pólipos no cólon ou de nevos displásicos na pele — potenciais precursores do carcinoma de cólon e do melanoma maligno, respectivamente. Tais lesões precursoras habitualmente apresentam características de proliferação celular anormal sem a demonstração de invasividade e podem preceder o desenvolvimento de uma doença maligna invasiva por meses ou anos, ou podem não progredir para o câncer durante toda a vida do indivíduo. Mais comumente, a fase pré-clínica transcorre indetectável até que o câncer invasivo já esteja presente, ocasionalmente com metástases regionais ou a distância. Conforme acontece com outros distúrbios médicos, nossa compreensão acerca da fisiopatologia da neoplasia tem sido baseada em observações clínicas e patológicas de grandes conjuntos de pacientes. Mais recentemente, as características celulares e moleculares das células cancerosas têm sido descritas e suas relações com certas entidades neoplásicas e situações clínicas têm aumentado nosso conhecimento nesse campo.

### AUTO-AVALIAÇÃO

1. *O que é a fase pré-clínica do câncer?*
2. *Quantas células malignas devem estar presentes antes que os sinais evidentes de câncer estejam aparentes?*

## AS BASES MOLECULARES E BIOQUÍMICAS DAS NEOPLASIAS

O processo da neoplasia é o resultado de alterações progressivas na função celular. Essas alterações fenotípicas conferem os potenciais proliferativo, invasivo e metastático que são as marcas distintivas do câncer. Geralmente se acredita — ainda que não comprovado de forma conclusiva — que alterações genéticas sejam subjacentes a todas as aberrações celulares e bioquímicas responsáveis pelo fenótipo maligno. Além de alterações mutacionais que modificam o código genético, alterações epigenéticas também servem de base às aberrações celulares e bioquímicas que contribuem para o fenótipo maligno. Fenômenos epigenéticos influenciam a expressão gênica e o comportamento celular, e embora uma vez adquiridos e transmitidos para as células-filhas através da divisão celular, eles não causam alterações do código genético. Um exemplo disso é o silenciamento de certos genes pela hipermetilação do DNA na região promotora. Um número crescente de alterações genéticas e celulares tem sido catalogado a partir do estudo das células cancerosas, tanto *in vivo,* a partir dos tumores primários dos pacientes, como *in vitro,* a partir de linhagens celulares cancerosas estabelecidas que crescem em culturas de tecido. Certas alterações são relacionadas com fenótipos celulares particulares, tais como uma elevada taxa proliferativa ou o potencial metastático. Algumas dessas alterações são específicas de um certo tipo de tumor, enquanto outras são encontradas entre diferentes tipos tumorais. Em certos tipos de tumor, uma alteração genética particular está etiologicamente ligada e é patognomônico daquele tipo de câncer, e pode exercer um papel significativo como um marcador daquela doença e como um alvo para o desenvolvimento de um medicamento. Entretanto, a maioria dos tipos de câncer não apresenta características moleculares unificadoras. Embora vários dos tipos mais comuns sejam categorizados pela sua localização orgânica primária, tal como a mama ou a próstata, essa classificação deturpa a natureza heterogênea dos cânceres que podem surgir daquele órgão e, na verdade, o que é correntemente chamado de câncer de mama é de fato uma compilação de várias doenças, anteriormente de difícil categorização. Avanços tecnológicos na análise de alto desempenho (*high-throughput*) de todos os perfis de expressões genéticas celulares têm permitido a categorização dos tumores através de suas assinaturas moleculares. Estudos em andamento

***Quadro 5.1*** Oncogenes representativos ativados em tumores humanos

| Oncogene | Função celular | Tipos de tumores ativados | Mecanismo de ativação |
|---|---|---|---|
| *EGFR/HER1* | Receptor do fator de crescimento | Glioblastoma, cânceres de pulmão e mama | Mutação, amplificação |
| *HER2/Neu* | Receptor do fator de crescimento | Cânceres de mama, ovário e gástrico | Amplificação |
| *PRAD1/Ciclina D1* | Regulador do ciclo celular | Cânceres de mama e esôfago, linfoma, adenoma da paratireóide | Amplificação, translocação |
| *K-Ras, N-Ras, H-Ras* | Sinal de transdução da Proteína G | Múltiplos tipos de tumores | Mutação |
| *B-Raf* | Sinal de transdução | Múltiplos tipos de tumores, melanomas | Mutação |
| *src* | Adesão e sinalização citoesquelética, outras funções | Cânceres de cólon, mama, pulmão, sarcoma, melanoma | Desconhecido, raramente mutado |
| *Myc* | Fator de transcrição | Múltiplos tipos de tumores | Amplificação, mutação |
| *Myb* | Fator de transcrição | Leucemia | Amplificação, superexpressão |
| *Fos* | Fator de transcrição | Múltiplos tipos de tumores | Superexpressão |
| *Int2/FGF3* | Fator de crescimento | Cânceres de esôfago, gástrico, de cabeça e pescoço | Amplificação |
| *Fes/Fps* | Sinal de transdução | Leucemia | Desconhecido |

estão tentando ligar as assinaturas moleculares a importantes parâmetros clínicos preditivos e prognósticos. Caso confirmado, sua relevância biológica estará estabelecida e então o delineamento molecular definirá um novo sistema de classificação dos tipos de tumores humanos.

Embora as características fenotípicas progressivas das neoplasias resultem predominantemente de alterações moleculares seqüenciais e da disfunção das células tumorais proliferativas, está claro atualmente que, pelo menos em algum nível, a disfunção das células do estroma do hospedeiro está fundamentalmente envolvida na manutenção da progressão do tumor. Não está claro se a disfunção das células do estroma na progressão tumoral se deve a alterações genéticas naquelas células do hospedeiro, ou se ela se dá pelas comunicações célula-a-célula, estabelecidas através de alças de sinalização justácrina com as células tumorais. As anormalidades das células do estroma podem ser não-proliferativas, como a secreção de fatores de crescimento essenciais, ou proliferativas, como a expansão da rede de vasos sanguíneos para suportar o crescimento de tumores em expansão.

### AUTO-AVALIAÇÃO

*3. Quais alterações fenotípicas progressivas são a marca distintiva do câncer?*

## ALTERAÇÕES GENÉTICAS NA NEOPLASIA

A manutenção da integridade genômica é uma tarefa celular fundamental. Um aparato celular complexo serve para reconhecer a lesão ou erros do DNA na replicação; ativar pontos de verificação para deter a replicação celular posterior e implementar medidas corretivas ou sinalizar a morte da célula suicida. Um dos fenômenos mais precoces observados no curso do início do tumor é o desenvolvimento de defeitos nos genes envolvidos na maquinaria que guarda o genoma. Essa disfunção cria um grau de instabilidade inerente no genoma, que aumenta significativamente a taxa espontânea pela qual as mutações genômicas ou as alterações estruturais ocorrem e, subseqüentemente, permitem ao tumor potencializar a aquisição de defeitos em um número ilimitado de outros genes, que podem conferir-lhes um estímulo de crescimento. A exposição a radiações ionizantes e a carcinógenos químicos são fatores ambientais que podem acelerar o acúmulo de agressões genômicas e provocar a mutação dos genes. A catalogação desses genes mutantes tem tido um papel fundamental na oncologia molecular porque ela identifica os genes cujas funções são relevantes para as células tumorais. Genes que conferem um estímulo de crescimento às células tumorais através de uma alteração por perda de função são denominados **genes supressores tumorais**. Os genes que conferem um estímulo de crescimento através de um evento de ganho de função são denominados **proto-oncogenes**, e suas contrapartes ativadas são denominadas **oncogenes**. Os genes supressores tumorais podem ser inativados pela **mutação mudança de estrutura**, pela **deleção** de parte ou de todo o gene, e pelo silenciamento do gene por meio da **metilação do promotor**. Os proto-oncogenes podem ser ativados pela **mutação**, pela **amplificação** e **superexpressão** gênicas, pela **translocação cromossômica** e possivelmente por outros mecanismos. Exemplos de oncogenes e genes supressores tumorais estão listados nos Quadros 5.1 e 5.2. Em geral, durante a alteração de ganho de função de um proto-oncogene, apenas um alelo é mutado. Em contraste, durante a alteração por perda de função de um gene supressor tumoral ambos os alelos precisam ser inativados. Em certos casos, a perda de um alelo pode resultar na redução da expressão gênica. Para alguns genes, essa redução da dose-gênica é suficiente para permitir o crescimento tumorigênico. Os proto-oncogenes podem ser ativados através de pontos de mutação, da fusão gênica resultante da translocação cromossômica, da amplificação e superexpressão gênicas, ou da deleção de componentes estruturais inibitórios.

***Quadro 5.2*** Genes supressores tumorais representativos inativos em tumores humanos e linhagem germinativa humana

| Gene supressor tumoral | Função celular | Tipos de tumores inativados | Mecanismos de inativação | Síndromes hereditárias com um alelo inativado da linhagem germinativa |
|---|---|---|---|---|
| *p53* | Regulador do ciclo celular | Múltiplos tipos de tumores | Mutação | Li-Fraumeni |
| *Rb* | Regulador do ciclo celular | Retinoblastoma, câncer de pulmão de pequenas células, sarcoma | Deleção, mutação | Retinoblastoma familiar |
| *APC* | Adesão celular | Câncer de cólon | Deleção, mutação | Polipose adenomatosa familiar |
| *PTEN* | Sinal para a transdução, sinalização para a adesão | Glioblastomas, câncer de próstata, câncer de mama | Deleção, mutação | de Cowden |
| *hMSH2* | Reparar erros de acoplamento do DNA | Câncer de cólon, câncer endometrial, melanoma | Mutação | Câncer de cólon não-polipose hereditária |
| *hMLH1* | Reparar erros de acoplamento do DNA | Câncer de cólon, melanoma | Mutação | Câncer de cólon não-polipose hereditária |
| *BRCA1* | Restabelecer quebra do ds do DNA | Cânceres de mama e ovário | Mutação | Mama/ovário familiar |
| *BRCA2* | Restabelecer quebra do ds do DNA | Cânceres de mama e ovário | Mutação | Mama/ovário familiar |
| *WT-1* | Fator de transcrição | Tumor de Wilms | Deleção, mutação | Tumor de Wilms na infância |
| *NF-1* | Ativador da GTP-ase | Sarcoma, glioma | Deleção, mutação | Neurofibromatose |
| *NF-2* | Proteína do citoesqueleto | Schwannoma | Mutação | Neurofibromatose |
| *VHL* | Ubiquitina ligase | Câncer de rim, múltiplos tipos de tumores | Mutação | Doença de Von-Hippel Lindau |
| *p16/CDKN2* | Regulador do ciclo celular | Melanoma, cânceres de pâncreas e de esôfago | Mutação, deleção, metilação | Melanoma familiar |

Além de serem originados da mutação de proto-oncogenes celulares, os oncogenes também podem ser adquiridos pela introdução de um material genômico estranho, tipicamente transmitido pelos vírus. Embora os tumores induzidos por vírus sejam comuns nos animais, apenas alguns poucos tumores humanos são diretamente causados pela infecção viral. Os vírus causadores e suas doenças malignas associadas estão listados no Quadro 5.3. Um desses vírus, causador da leucemia de célula T humana, é parecido com o HIV e pode causar um tipo de leucemia de célula T como resultado de proteínas codificadas pelo genoma viral, que são capazes de ativar genes humanos latentes. O papilomavírus humano há muito tem sido epidemiologicamente ligado ao câncer cervicouterino e os sorotipos mais freqüentemente ligados demonstraram codificar proteínas que podem ligar e inativar produtos dos genes supressores tumorais do hospedeiro. Nessa situação, um gene causador não é necessariamente introduzido pelo vírus, mas o genoma viral é capaz de direcionar a inativação de produtos dos genes supressores tumorais e, portanto, favorecer o crescimento e a proliferação, assim como o potencial maligno. A capacidade dos vírus de modularem a maquinaria celular do hospedeiro — e, em alguns casos, reter genes alterados de mamíferos que são oncogênicos — provavelmente se desenvolveu durante o curso da evolução dos mamíferos, uma vez que uma célula proliferativamente ativa fornece as condições ótimas para a replicação dos virions e para a propagação das infecções virais.

O genoma humano diplóide naturalmente contém alelos imperfeitos de vários genes e, embora os alelos sejam biologicamente silenciosos em sua maioria, no caso dos genes supressores tumorais um alelo imperfeito pode conferir um risco significativo de câncer para um indivíduo e para todos os membros da família portadores desse alelo. A perda da função de um gene em tecidos adultos é estatisticamente muito mais provável quando apenas um alelo funcionante existe em todas as células desde o início da vida, e a suscetibilidade inerente ao câncer é quase sempre um resultado da passagem de um alelo imperfeito de um gene supressor tumoral em uma célula de linhagem germinativa. Vários dos genes supressores tumorais identificados que são freqüentemente inativados em alguns tumores humanos também têm sido ligados a síndromes cancerosas hereditárias específicas. Nas famílias com essas síndromes, um alelo imperfeito do gene supressor tumoral responsável é transmitido na linhagem germinativa, e os membros que albergam esse genótipo heterozigoto herdam um risco elevado para tumores nos quais o segundo alelo também tenha sido perdido. Uma mutação hereditária em um alelo do gene *p53* pode causar a rara síndrome de Li-Fraumeni, caracterizada pelo desenvolvimento precoce de tumores dos tecidos moles, dos ossos, das mamas e cerebrais. Mutações hereditárias em alelos isolados dos genes *BRCA1* ou *BRCA2* conferem um risco elevado de cânceres de mama ou ovariano. As síndromes cancerosas hereditárias ligadas a vários genes supressores tumorais estão listadas no Quadro 5.2. Em contraste aos alelos únicos dos genes supressores tumorais imperfeitos, os alelos únicos dos oncogenes mutacionais ativados não são biologicamente silenciosos e, caso presentes nas células germinativas, podem apresentar

***Quadro 5.3*** Viroses humanas oncogênicas

| Tipo do vírus | Família do vírus | Tipo de câncer associado |
|---|---|---|
| HTLV-1 | Retrovírus (RNA vírus) | Linfoma/Leucemia de células T |
| Hepatite B | Hapadnavírus (DNA vírus hepatotrópico) | Carcinoma hepatocelular |
| Hepatite C | Hepadnavírus | Carcinoma hepatocelular |
| Epstein-Barr | Herpesvírus (DNA vírus) | Carcinoma nasofaríngeo<br>Linfoma de Burkitt<br>Linfoma imunoblástico<br>Doença de Hodgkin |
| HHV-8 (KSHV) | Herpesvírus | Sarcoma de Kaposi<br>Linfoma de cavidade corporal |
| HPV sorotipos 16, 18, 33, 39 | Papilomavírus (DNA vírus) | Carcinoma cervicouterino |
| | | Carcinoma anal |
| HPV sorotipos 5, 8, 17 | Papilomavírus | Câncer de pele |

HTLV, vírus humano da leucemia de células T; HHV-8, herpesvírus humano-8; KSHV, herpesvírus do sarcoma de Kaposi.

profundas manifestações clínicas, até mesmo a morte embrionária. Devido a esse fato, as síndromes hereditárias relacionadas com a transmissão de oncogenes ativados em células germinativas não são muito comuns. Entretanto, um exemplo raro é a síndrome familiar da **neoplasia endócrina múltipla tipo II**, na qual heterozigotos carreando um oncogene *RET* no cromossomo 10 estão sob risco aumentado de desenvolver dois raros tumores da crista neural: o feocromocitoma e o carcinoma medular da tireóide.

## PROTO-ONCOGENES E GENES SUPRESSORES TUMORAIS NA FISIOLOGIA NORMAL E NA NEOPLASIA

As proteínas codificadas pelos proto-oncogenes e pelos genes supressores tumorais desempenham diversas funções celulares. De forma esperada, essas incluem proteínas que reconhecem e reparam lesões do DNA, que regulam o ciclo celular, que medeiam as vias de transdução do sinal para o fator de crescimento e que regulam a programação da morte celular, proteínas envolvidas na adesão celular, proteínas proteolíticas e fatores de transcrição. Atualmente, permanecem desconhecidas as funções de vários proto-oncogenes e genes supressores tumorais. Mutações que conferem vantagens seletivas aos tumores são aquelas que resultam no aumento da instabilidade genômica, na eliminação de pontos de verificação do ciclo celular, na inativação das vias de programação da morte celular (apoptóticas), na sinalização aumentada para o fator de crescimento, na diminuição da adesão celular e na proteólise extracelular aumentada. A expressão e as funções de vários genes podem ser simultaneamente afetadas pela desregulação dos fatores de transcrição. Com os rápidos avanços das tecnologias de seqüenciamento e das possibilidades de estudo dos genomas normais e tumorais pelas tecnologias de alto desempenho (*high-throughput)* esforços significativos estão em progresso no sentido da identificação de todos os genes supressores tumorais e de todos os proto-oncogenes do genoma humano.

Os genes supressores tumorais incluem proteínas envolvidas no controle das lesões do DNA, no controle do ciclo celular, na programação da morte celular e na adesão celular. Exemplos incluem tanto a proteína do retinoblastoma, como o inibidor do ciclo celular **p16**, que funciona na regulação do ponto de verificação G1 do ciclo celular. A perda desses genes pode resultar na progressão não verificada para o ponto de verificação G1/S. O gene supressor tumoral *p53* é um protetor fundamental da integridade genômica e serve para identificar lesões do DNA e, conseqüentemente, inibir a progressão do ciclo celular e induzir a programação da morte celular. A perda do *p53* pode resultar na continuação da replicação celular, apesar da lesão do DNA, e fracassar na ativação da programação da morte celular. A função fundamental do *p53* e da estabilidade genômica no processo oncogênico é salientada pelo fato de que as mutações do *p53* são as mais comuns nos cânceres humanos e são observadas em mais da metade de todos os tumores humanos. O gene supressor tumoral *PTEN* é uma fosfatase envolvida na regulação de uma importante via de sinalização da sobrevivência. A perda da função do *PTEN* pode resultar em sinalização de sobrevivência sem oposição e no fracasso da ativação da programação da morte celular. As **caderinas** são proteínas envolvidas na adesão célula-a-célula. A perda das caderinas pode resultar na diminuição da adesão celular, no descolamento celular e na metástase. O Quadro 5.2 apresenta uma pequena lista de exemplos de genes supressores tumorais. Quando completamente identificados, a lista completa dos genes supressores tumorais humanos será ainda maior.

Os proto-oncogenes incluem proteínas envolvidas em várias etapas das vias de sinalização extracelulares para o fator de crescimento, dos receptores de membrana para os intermediadores de membrana e para as proteínas mediadoras das cascatas de sinalização citoplasmáticas. O receptor epidérmico do fator de crescimento (**EGFR**, na sigla em inglês) liga vários ligantes extracelulares e, em cooperação com o seu homólogo, o **HER2**, sinalizam as vias proliferativa e apoptótica. As atividades exacerbadas do EGFR ou do HER2 podem levar à desregulação do controle do crescimento e à sinalização apoptótica. O gene para o receptor epidérmico do fator de crescimento (EGFR ou HER1) está mutado ou amplificado em quase a metade de todos os glioblastomas, está amplificado em um percentual dos cânceres de mama e outros cânceres epiteliais, e está mutacionalmente ativado em um percentual dos cânceres de pulmão. O gene *HER2* está amplificado em 20% dos cânceres de mama e confere um prognóstico mais reservado. O **Ras** é um sinalizador de

troca ligado à membrana que funciona imediatamente a jusante dos receptores de membrana, em um ponto de derivação fundamental da sinalização citoplasmática. A ativação mutacional do Ras causa a atividade exacerbada da sinalização citoplasmática e a desregulação das vias proliferativa e apoptótica. O Ras parece ser criticamente importante no processo tumorigênico, porque quase 33% de todos os tumores humanos albergam o Ras mutacionalmente ativado. O **Raf** é uma serina-treonina cinase que funciona a jusante do Ras. Da mesma forma, a ativação mutacional do Raf pode levar à sinalização exacerbada e à desregulação das vias proliferativa e apoptótica e também é comumente observada em vários tumores. O Quadro 5.1 apresenta uma lista parcial dos oncogenes identificados nas doenças malignas humanas em associação aos tipos tumorais nos quais eles são comumente observados e a função celular codificada pelo seu proto-oncogene correspondente.

Atualmente está claro que a inativação de um único gene supressor tumoral ou a ativação de um único oncogene são insuficientes para o desenvolvimento da maior parte dos tumores humanos. Na verdade, o processo vincula a aquisição seqüencial de vários golpes durante um período de tempo, que levam às alterações seqüenciais do fenótipo celular, da atipia, à displasia, à hiperplasia, ao câncer *in situ*, ao câncer invasivo e, subseqüentemente, ao câncer metastático. O mais amplo corpo de evidências que suporta essa teoria tem sido gerado pelo estudo molecular do câncer de cólon e das lesões pré-neoplásicas identificáveis, incluindo os adenomas e os pólipos colônicos. Nesse modelo, o desenvolvimento progressivo de neoplasias das lesões pré-malignas, às lesões malignas e às lesões invasivas, está associado a um número crescente de anormalidades genéticas, incluindo tanto a ativação de oncogenes, como a inativação de genes supressores tumorais. Essa teoria é reforçada pela identificação de anormalidades hereditárias de vários genes supressores tumorais, todas associadas a uma forte tendência familiar para o desenvolvimento do câncer de cólon em uma idade jovem. Algumas formas de cânceres humanos parecem ser mais simples em sua evolução. Uma translocação no braço longo do cromossomo 9 para o braço longo do cromossomo 22 leva à fusão do gene *BCR* com o gene *c-Abl* e resulta na expressão da oncoproteína **BCR-Abl**, observada na leucemia mielóide crônica (LMC). Em modelos animais, a expressão desse oncogene nas células hematopoiéticas reproduz a doença. Esse evento oncogênico é observado em praticamente 100% dos casos dessa doença, e um tratamento que inibe a atividade da cinase dessa oncoproteína produz a remissão em quase 100% dos pacientes. Portanto, em contraste com o processo de etapas múltiplas envolvido na carcinogênese do cólon, as etapas necessárias para o desenvolvimento da LMC podem ser muito mais simples.

A identificação de genes supressores tumorais e de oncogenes como permissores fundamentais da gênese tumoral levou à hipótese de que o câncer pode ser tratado com sucesso por terapias que se contrapõem às seqüelas bioquímicas dessas anormalidades moleculares. Isso estimulou as tentativas de desenvolvimento de agentes terapêuticos que podem inibir a função das oncoproteínas ativadas ou restaurar a função das proteínas supressoras tumorais inativadas.

## HORMÔNIOS, FATORES DO CRESCIMENTO E OUTROS GENES CELULARES NA NEOPLASIA

Embora genes estruturalmente alterados classificados como oncogenes ou genes supressores tumorais sejam mediadores fundamentais da neoplasia, o papel dos genes inalterados não deve ser excluído, sendo igualmente importante na carcinogênese. Proteínas de sinalização de todos os tipos podem dirigir o processo oncogênico para a sinalização anormal: anormal no tempo, na duração, ou na intensidade; anormal na expressão tissular; ou anormal na localização do compartimento subcelular. A regulação do crescimento nos organismos complexos necessita de proteínas especializadas para o crescimento, a maturação, o desenvolvimento e a função normais das células e dos tecidos especializados. A complexidade do organismo humano necessita que essas proteínas sejam expressas em pontos precisamente coordenados no espaço e no tempo. Componentes essenciais dessa regulação são o sistema dos hormônios, os fatores de crescimento e os inibidores do crescimento. Esses fatores, ao se ligarem a proteínas receptoras específicas localizadas sobre a superfície celular ou no citoplasma, levam a um grupo complexo de sinais que podem resultar em uma variedade de efeitos celulares, incluindo a mitogênese, a inibição do crescimento, alterações na regulação do ciclo celular, apoptose, diferenciação e indução de um grupo secundário de genes. Os verdadeiros efeitos finais são dependentes não apenas dos tipos particulares de fatores e receptores em interação, como também do tipo celular e do meio nos quais ocorrem os acoplamentos fatores-receptores. Esse sistema permite as interações célula-a-célula, por meio das quais um fator secretado por uma célula ou tecido pode entrar na corrente sanguínea e influenciar um outro grupo de células distantes (ação endócrina), ou atuar sobre células adjacentes (ação parácrina). Uma ação autócrina também é possível quando uma célula produz um fator que se liga a um receptor sobre ou no interior da mesma célula. Concentrações alteradas desses fatores do crescimento, bem como a superexpressão ou a mutação desses receptores podem modificar o comportamento sinalizador, contribuindo para um fenótipo maligno. Apenas um subgrupo de receptores do fator do crescimento são proto-oncogenes. Entretanto, vários outros **fatores do crescimento** e **receptores dos fatores de crescimento** parecem ser importantes no crescimento e na progressão tumorais, embora não-classificados como proto-oncogenes, visto que eles servem como favorecedores da tumorogênese, sem acarretarem mutações ou sem superexpressão.

Uma classe importante de moléculas sinalizadoras de fator de crescimento são os **receptores tirosinocinase do fator de crescimento** (**TKR**). Existem várias famílias de receptores tirosinocinase e, em modelos experimentais, a maioria é capaz de transformar células, caso seja ativada ou superexpressa. Embora todas essas anormalidades não sejam necessariamente vistas nos tumores que ocorrem naturalmente, esses dados experimentais ressaltam o potencial hereditário nessas proteínas e o importante papel que elas podem ocupar nas células tumorais, apesar de não terem título de oncogenes. Os membros da família HER dos TKR são comumente mutados ou amplificados nos tumores humanos e exemplificam o importante papel dos TKR na neoplasia humana. Em vários outros tumores, eles provavelmente exercem um importante papel, apesar de apresentarem uma seqüência e um nível de expressão normais. Os receptores do fator de crescimento derivado das plaquetas (FCDP), os receptores do fator de crescimento nos fibroblastos, os receptores do fator de crescimento do endotélio vascular e os receptores do fator de crescimento semelhantes à insulina representam famílias de TKR que funcionam de maneira semelhante à família HER dos TKR. Esses receptores, em geral, não são relatados como sendo mutados ou amplificados nos tumores humanos. Entretanto, existe uma expressão exacerbada em vários tumores, ou

a expressão aberrante em tumores de tipos de tecido nos quais normalmente não se esperava a expressão daquele receptor. Em sistemas experimetais, cada uma dessas famílias de TKR apresenta potencial oncogênico, construindo um caso circunstancial no qual podem ser atores importantes nos tumores humanos.

Algumas vias de sinalização para o fator de crescimento funcionam inibindo o crescimento celular e fornecendo uma regulação negativa na resposta aos estímulos extracelulares. A dessensibilização das células para esses inibidores do crescimento é comum nos tumores. Um exemplo disso é o **fator de crescimento transformador-β (TGF-β)**. O TGF-β apresenta diversos efeitos biológicos. Ele potencialmente inibe a proliferação celular, porém estimula também a produção e o depósito da matriz extracelular (MEC) e dos fatores de adesão. Essas funções são importantes para o remodelamento tecidual durante a embriogênese e para a cicatrização das feridas. Em alguns tipos de tumor, a resposta antiproliferativa ao TGF-β está perdida desde o início, devido a mutações em seus componentes sinalizadores a jusante. Entretanto, a secreção continuada e geralmente a hiperexcreção do TGF-β pelo tumor e por tecidos do estroma, levam a um aumento na produção da MEC e dos fatores de adesão, promovendo as propriedades invasiva e metastática dos tumores.

Uma outra classe importante de receptores é a ampla superfamília dos **receptores nucleares de hormônio**. Essa inclui os receptores celulares para uma variedade de hormônios, entre eles, o estrogênio e a progesterona, os androgênios, os glicocorticóides, o hormônio tireoidiano e os retinóides. As ações do estrogênio são fundamentalmente importantes no desenvolvimento do câncer de mama. Nas mulheres, a ooforectomia precoce confere uma proteção substancial contra o desenvolvimento do câncer de mama e, em modelos animais, a carcinogênese mamária é significativamente retardada na ausência de estrogênio. Aproximadamente a metade dos cânceres de mama é dependente de estrogênio para a proliferação. Embora esses dados impliquem claramente a via de sinalização do estrogênio na carcinogênese mamária, anormalidades específicas do **receptor de estrogênio (RE)** não são observadas nos cânceres de mama; portanto, o RE não se categoriza como uma proteína supressora ou uma oncoproteína. É possível que, embora a perda de certos genes supressores tumorais ou a ativação de certos oncogenes levem ao desenvolvimento do câncer de mama, a manutenção da função do RE seja essencial em todo esse processo, e que sem essa função ele não ocorra. De forma alternativa, é possível que a sinalização anormal do RE, talvez como resultado da alteração de co-fatores, informação cruzada ou estados de fosforilação, possa direcionar para a carcinogênese mamária. Embora ainda não tenham sido determinados os mecanismos pelos quais o estrogênio e os seus receptores direcionem para os cânceres mamários, seus papéis fundamentais nessa doença estão bem estabelecidos. Além disso, os tratamentos que atuam através da inibição da produção do ligante ativo ou que inibem a função do RE, são as terapêuticas mais eficazes para o câncer de mama até então desenvolvidas, e são altamente ativas na prevenção e no tratamento desse câncer. O **receptor de androgênio**, de forma semelhante, exerce um papel crítico no desenvolvimento do câncer de próstata, embora anormalidades mutacionais do RA tenham sido relatadas no câncer de próstata. Os retinóides têm a capacidade de causar a diferenciação de certos tumores nos modelos de cultura tecidual. As razões desse fato ainda não estão amplamente compreendidas, porém estão bem estabelecidas em pelo menos uma entidade nosológica específica. A leucemia promielocítica aguda (LPA) é caracterizada pela translocação cromossômica t(15;17), resultando na fusão do gene *LPM* com o gene do **receptor-α do ácido retinóico (***RAR*-α). A proteína resultante da fusão bloqueia a diferenciação das células progenitoras hematopoiéticas e por fim leva ao desenvolvimento da LPA. Nos modelos experimentais, essa proteína de fusão não é, por si só, transformadora, e não pode ser categorizada como um oncogene clássico ou como um gene supressor tumoral, porém está etiologicamente envolvida na patogenia da LPA. Pelo fato de a proteína de fusão conter o domínio ligante-receptor da RAR-α, ela continua sensível ao ligante e o tratamento dos pacientes com o ligante do ácido retinóico "*all-trans*" resulta na diferenciação das células tumorais e na remissão completa na maior parte dos pacientes com essa patologia.

Outras proteínas de membrana funcionais não-relacionadas com o crescimento também podem estar presentes nas células tumorais. O produto do gene MDR-1 pertence a uma classe de proteínas transportadoras de canal dependentes de ATP e está presente em algumas células epiteliais normais. O seu papel fisiológico pode ser bombear moléculas tóxicas para fora da célula, porém em algumas células tumorais a sua superexpressão causa o efluxo de certos agentes quimioterapêuticos, levando à resistência ao fármaco. Em algumas situações, sua expressão pode ser induzida pela exposição a longo prazo à quimioterapia.

## PROTEÍNAS ADESIVAS E PROTEOLÍTICAS DO ESTROMA

A preservação da estrutura tissular em organismos multicelulares envolve o arranjo organizado das células dentro de uma estrutura arquitetural. Esse ordenamento de alto nível é necessário para a manutenção da estrutura tissular e da função orgânica, e mecanismos são alocados para permitir a remodelagem durante a embriogênese ou a cicatrização da ferida. Várias famílias de proteínas servem para a constituição da matriz extracelular (MEC), para embeber células no interior da MEC, para ligar as células uma às outras e para dissolver e reestabelecer a MEC, quando necessário. Anormalidades dessas proteínas ocorrem freqüentemente nos estágios avançados da gênese tumoral, respondem pela perda da arquitetura e medeiam o fenótipo invasivo e metastático das células tumorais. As integrinas representam uma grande família de proteínas de membrana que ligam os ligantes da MEC, fixam células na MEC e ativam vias de sinalização intracelulares em resposta aos sinais da MEC. As células apresentam a capacidade de expressar qualquer combinação de um amplo repertório de possíveis combinações de integrinas e a especificidade da expressão da integrina não é bem conhecida. Entretanto, as células tumorais podem rearranjar os seus perfis de expressão das integrinas favorecendo um fenótipo invasivo ou metastático. As caderinas são uma família de proteínas de membrana que funcionam na adesão célula-a-célula no epitélio. A perda da expressão da caderina-E é observada em alguns tumores epiteliais, levando a um fenótipo mais invasivo. A expressão e a atividade de várias proteases secretadas e fixadas à membrana estão aumentadas nas células tumorais. Isso inclui a família **metalomatriz protease** e a família **serina protease**. A atividade aumentada da protease leva à degradação da MEC, ao desencadeamento da cascata de ativação do plasminogênio e à ativação de receptores transmembrana através da clivagem e do desprendimento de seus domínios extracelulares. As células cancerosas desenvolvem um fenótipo invasivo e, por fim, metastático, através de anormalidades no depósito da MEC, da expressão de proteínas de adesão celular e da atividade da membrana e das proteases secretadas.

## ALTERAÇÕES DO METABOLISMO E DA OXIGENAÇÃO NA NEOPLASIA

Além de anormalidades na proliferação e sobrevivência celulares, na transdução de sinal, na adesão e na migração, as células tumorais apresentam alterações em vias metabólicas a fim de suprir as suas necessidades metabólicas aumentadas. A pressão do oxigênio está reduzida nos tecidos tumorais e sinais de hipoxia tumoral revertem na expressão gênica para a adaptação ao ambiente hipóxico. As células tumorais secretam **fatores de crescimento angiogênico**, que sinalizam a proliferação de estruturas vasculares para a nutrição e a oxigenação do interior do tecido tumoral. A identificação de fatores tumorais que sinalizam a neovascularização patológica tem sido de particular interesse, porque tais fatores podem ser alvos para o desenvolvimento de medicamentos e produzir tratamentos que inibam a angiogênese tumoral. O fator pró-angiogênico melhor estudado é o **fator de crescimento endotelial vascular (FCEV)**, um mitógeno para as células endoteliais que é geralmente secretado pelas células tumorais e que ativa os receptores do FCEV nas células endoteliais, levando à neovascularização. Embora a maioria das células não expresse normalmente o FCEV, a transformação maligna geralmente resulta na indução da expressão do FCEV pelas células tumorais, seja diretamente através dos efeitos dos oncogenes ou da perda de genes supressores tumorais, ou indiretamente, como resultado da hipoxia e da indução da transcrição gênica induzida pela hipoxia. Outros fatores do crescimento também apresentam efeitos pró-angiogênicos, incluindo o fator de crescimento epidérmico, o fator de crescimento dos fibroblastos, o FCDP, o fator de crescimento transformador-$\alpha$ e outros.

## ALTERAÇÕES CELULARES NA NEOPLASIA

As alterações morfológicas e funcionais acompanham as alterações moleculares e bioquímicas nas doenças malignas, tanto ao nível celular, como ao nível tecidual. Essas anormalidades podem existir dentro de um espectro que vai do normal ao pré-invasivo, até células francamente malignas e invasivas. A arquitetura tecidual é quebrada pelo crescimento anormal e pela capacidade invasiva das células malignas. Essa quebra resulta na violação da microanatomia normal no local de origem do tumor e nos locais das metástases a distância. Em ambos os lugares, as células tumorais não apenas possuem a capacidade de proliferarem anormalmente, como também de quebrarem as fronteiras tissulares, como a membrana basal, no caso das doenças malignas epiteliais.

As alterações moleculares e celulares nas células tumorais são, em certo sentido, uma modificação da fisiologia normal, que beneficia seu crescimento e disseminação. As alterações iniciais podem ser pré-programadas nas doenças malignas hereditárias raras, ou podem ser adquiridas como uma conseqüência das mutações desencadeadas pela exposição ambiental, ou que ocorrem aleatoriamente durante a divisão celular normal. Em um processo semelhante ao da evolução, embora em um padrão mais veloz, ocorrem alterações genéticas adicionais que favorecem o crescimento, a invasão e a disseminação posteriores. A sonegação do sistema imune do hospedeiro, os potenciais invasivo e proliferativo aumentados e a resistência ao tratamento são exemplos das alterações iniciais, intermediárias e tardias na progressão da neoplasia.

### AUTO-AVALIAÇÃO

4. *O que é um oncogene?*
5. *O que é um gene supressor tumoral?*
6. *Quais são os mecanismos genéticos pelos quais os oncogenes podem ser ativados ou os genes supressores tumorais desativados?*
7. *Qual é o mecanismo mais comum de inativação do oncogene em humanos: infecção viral ou alteração somática?*
8. *Qual a provável explicação molecular para a correlação epidemiológica da infecção pelo papilomavírus humano com o câncer de cólon de útero?*
9. *Qual a base molecular para a maioria das suscetibilidades hereditárias a certos tipos de cânceres?*
10. *Denomine alguns fatores que apóiam ou inibem o crescimento tumoral, mas que não estão diretamente implicados na gênese tumoral.*
11. *Qual o papel das enzimas proteolíticas nas metástases?*
12. *Dê alguns exemplos de alterações iniciais, intermediárias e tardias na progressão da neoplasia.*

# CLASSIFICAÇÃO DA NEOPLASIA

A neoplasia descreve um grande número de doenças humanas com características extremamente diversas. Portanto, a classificação das doenças neoplásicas em categorias e subcategorias é de grande valor para compreendê-las, diagnosticá-las, estudá-las e para o desenvolvimento de tratamento para as mesmas. A transformação maligna, por definição, resulta no comportamento celular anormal. As células tumorais que retiveram várias de suas funções tissulares especializadas e que são muito similares em aparência às suas correspondentes celulares normais são identificadas como bem diferenciadas. De forma inversa, as células tumorais que perderam a maioria de suas funções e que apresentam pouca semelhança com as suas correspondentes normais são identificadas como pouco diferenciadas. Às vezes, os tumores pouco diferenciados são tão anormais que suas células ou órgãos de origem não podem ser reconhecidos. Entretanto, embora as células tumorais pouco diferenciadas possam ter perdido a maior parte de suas funções especializadas, sua ascendência celular geralmente ainda pode ser reconhecida pelas suas características mais primitivas.

A mais ampla classificação dos tumores repousa sobre a caracterização mais fundamental dos tipos celulares baseada nas suas origens embriológicas primitivas. Durante o desenvolvimento embrionário inicial, três linhagens de células são estabelecidas: ectoderma, endoderma e mesoderma. Todas as células subseqüentes, incluindo-se as tumorais adultas, podem ser seguidas até uma dessas três origens. Assim, os tumores são amplamente classificados na categoria dos **carcinomas**, caso eles se originem de tecidos **ectodérmicos** ou **endodérmicos**; ou como **sarcoma**, caso eles se originem dos tecidos **mesodér-**

**micos**. Mesmo se completamente irreconhecível pela análise morfológica, diferenças fundamentais na expressão de certas proteínas, especialmente os filamentos intermediários, como a ceratina e a vimentina, irão identificar a linhagem de origem.

Os **carcinomas** são o tipo mais comum de câncer e incluem todos os cânceres comuns do tecido epitelial, como os cânceres do pulmão, do cólon, da mama e da próstata. Os **sarcomas** se originam de tipos celulares mesenquimatosos, que são predominantemente dos tecidos conjuntivos. As doenças malignas das células sanguíneas, incluindo-se as leucemias e os linfomas, são tecnicamente um subtipo dos sarcomas, porque elas são de origem mesenquimatosa. Entretanto, devido à natureza altamente especializada dos tipos celulares hematológicos, eles são geralmente agrupados em conjunto e considerados como a entidade dos neoplasmas hematológicos, que inclui as leucemias e os linfomas. Uma outra classificação dos carcinomas e sarcomas está baseada no órgão de origem. No lactente em crescimento e na criança, os tecidos mesenquimatosos estão muito ativos em crescimento e remodelagem, e os tumores mesenquimatosos são comuns, incluindo os tumores dos músculos, das cartilagens, dos ossos e do sangue. Nos adultos, os tecidos mesenquimatosos não são muito ativos e os tumores epiteliais são de longe os mais comuns, incluindo os tumores do pulmão, da mama, da próstata e do cólon. Desenvolvimentos na definição dos perfis de expressão gênica dos tumores têm permitido sua classificação com base nas descrições moleculares, e trabalhos posteriores nessa área podem resultar em uma classificação inteiramente nova dos tumores humanos com base nos seus perfis de expressão gênica.

## NEOPLASIA EPITELIAL

As células epiteliais estão em constante renovação, surgindo de uma camada basal que gera continuamente novas células. A camada de células maduras e funcionais exerce funções especializadas nos órgãos ou tecidos e, com o envelhecimento, são finalmente descartadas. As células epiteliais em proliferação normalmente observam fronteiras anatômicas como a membrana basal, que está subjacente à camada de células basais no epitélio. O potencial para a divisão, a migração e a diferenciação é estreitamente controlado. O estímulo para a divisão pode ser autônomo ou exógeno, como uma resposta a fatores das células adjacentes ou distantes. Os sinais e fatores inibitórios também podem estar presentes e funcionam como reguladores negativos para verificar o crescimento descontrolado. O fenótipo neoplásico das células epiteliais pode ser observado como um espectro que vai da neoplasia **hiperplásica**, à **pré-invasiva** e até a francamente **invasiva** e **metastática**, conforme ilustrado na Fig. 5.1. Devido às suas origens embrionárias, as doenças malignas de origem epitelial são denominadas carcinomas. A hiperplasia pode ser uma resposta fisiológica normal em algumas situações, tais como as que ocorrem no revestimento uterino em resposta aos estrogênios antes da fase ovulatória do ciclo menstrual. Ela também pode ser um achado patológico associado à predisposição para o carcinoma invasivo. Nesses casos de hiperplasia, habitualmente existem distúrbios associados da maturação que podem ser reconhecidos pelo exame microscópico. Essas alterações são chamadas de **displasia**, **hiperplasia atípica**, ou **metaplasia**, dependendo do tipo de epitélio nas quais elas são observadas. Uma proliferação mais agressiva sem a capacidade de invadir além da membrana basal é denominada de carcinoma **pré-invasivo** ou **carcinoma *in situ***. Tecnicamente, essas células não apresentam capacidade para a metástase, embora possam evoluir para o **carcinoma invasivo** com o decorrer do tempo. O termo "carcinoma invasivo" implica que as fronteiras teciduais, especialmente a membrana basal, foram quebradas. O **carcinoma metastático**

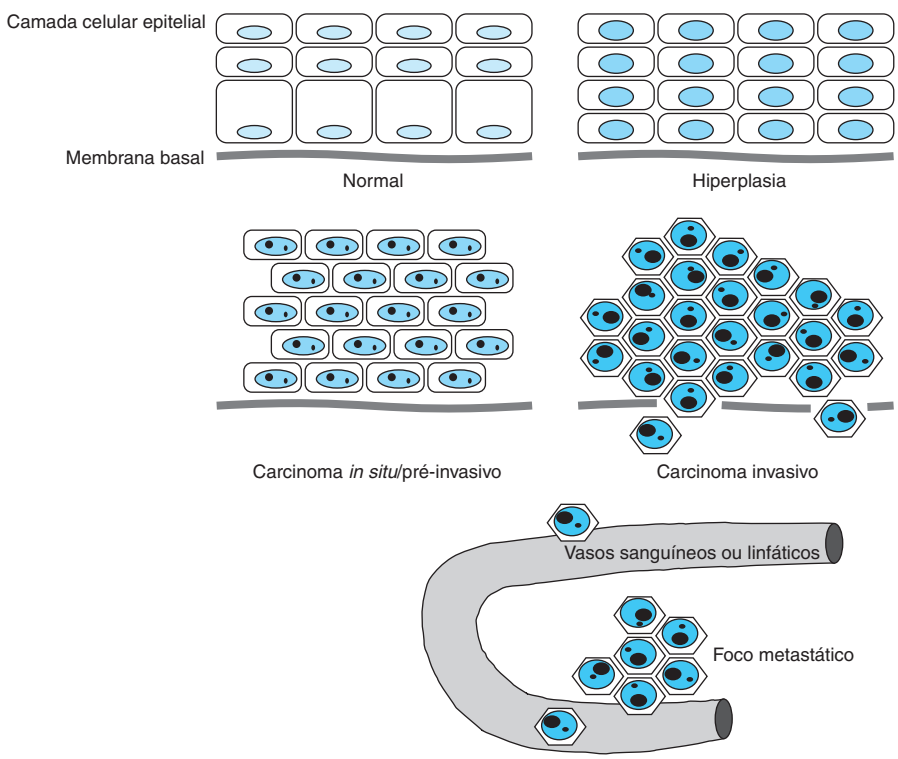



***Fig. 5.1*** Representação esquemática da transição fenotípica das células epiteliais da hiperplasia para o carcinoma invasivo.

***Quadro 5.4*** Alterações fenotípicas na progressão da neoplasia

| |
|---|
| 1. Instabilidade genômica |
| Diminuição da capacidade de correção do DNA |
| Controle aberrante da avaliação do ciclo da célula |
| 2. Proliferação aumentada |
| Crescimento autônomo |
| Anormalidades no controle do ciclo celular |
| Resposta exagerada aos estímulos hormonais ou ao fator de crescimento |
| Falta de resposta aos inibidores do crescimento ou inibição do contato celular |
| 3. Falha do sistema imunológico |
| Modulação antigênica e mascaramento |
| Elaboração de moléculas antagonistas da resposta imunológica |
| 4. Invasão de tecido e do estroma |
| Adesão à matriz extracelular |
| Secreção de enzimas proteolíticas |
| Recrutamento de células do estroma para a produção de enzimas proteolíticas |
| Perda de coesão celular |
| 5. Capacidade de entrar e sair da corrente sanguínea e linfáticos |
| Aumento da mobilidade celular |
| Reconhecimento das seqüências das proteínas endoteliais |
| Modificações do citoesqueleto |
| 6. Estabelecimento de focos metastáticos |
| Agregação e adesão celular |
| Tropismo para tecido específico |
| 7. Capacidade de recrutar a vascularização para suportar o crescimento do tumor primário ou metastático |
| 8. Resistência ao fármaco |
| Alteração do metabolismo do medicamento e sua inativação |
| Síntese aumentada das enzimas-alvo |
| Aumento do efluxo do fármaco |
| Aumento da reparação da lesão do DNA |

ocorre através do sistema linfático para os linfonodos regionais e pela corrente sanguínea, para órgãos distantes e outros tecidos. Entretanto, esse padrão de metástase não é exclusivo das doenças malignas epiteliais. Em geral, as neoplasias epiteliais apresentam uma propensão variável para se disseminarem para os linfonodos regionais e para locais distantes. Supõe-se que a história natural da maioria dos tumores seja seguir esse padrão de disseminação com o passar do tempo. As alterações genotípicas e fenotípicas específicas necessárias para o alcance dessa disseminação não são bem compreendidas; elas podem, em alguns casos, ser compartilhadas entre tipos tumorais e, em outros casos, são exclusivas de uma determinada neoplasia. Certas características moleculares têm sido associadas a características clínicas, embora o modo exato de ação não seja completamente compreendido.

Do ponto de vista fisiopatológico, certas características estruturais e funcionais precisam ser adquiridas pelas células malignas, conforme delineado no Quadro 5.4. Um aumento na taxa de crescimento decorrente de vários mecanismos tem sido descrito em diferentes tipos de tumor. Sabe-se que a fração proliferativa (o percentual de células na fase S, ou que estejam sintetizando ativamente o DNA) é elevada, e ainda mais nos tumores histológico e clinicamente agressivos. Alterações no rígido controle do mecanismo do ciclo celular têm sido observadas, incluindo-se níveis anormais de ciclinas e outras proteínas que regulam as cinases dependentes de ciclinas, responsáveis pela entrada das células na fase S. Da mesma forma, alterações nas proteínas sinalizadoras intermediárias têm sido observadas, que acoplam fator de crescimento externo com estímulos hormonais para a proliferação. A capacidade das células para migrarem e ultrapassarem as barreiras das matrizes celulares e extracelulares pode estar aumentada nas células tumorais. Isso pode ocorrer pela ativação da cascata de enzimas proteolíticas no interior da célula tumoral, ou pela ação das células do estroma que são direcionadas para fazê-lo, como resultado de fatores produzidos próximo às células tumorais. Através de mecanismos semelhantes, as células malignas podem induzir a formação de uma microvascularização que é essencial para a sustentação do crescimento continuado de uma colônia tumoral. Outras funções necessárias para a quebra das defesas imunes e para a sobrevivência à destruição através de medicamentos antitumorais podem ser mediadas pelo programa genético já apresentado na forma latente das células tumorais. Exemplos incluem a modulação de antígenos e alterações no metabolismo dos medicamentos ou das vias metabólicas que são alvos de determinados fármacos.

Conforme descrito anteriormente, existem evidências de que discretas mudanças fenotípicas que surgem de alterações genéticas específicas, são responsáveis pela progressão da hiperplasia para a neoplasia metastática. Além do mais, existe uma interação entre essas alterações genéticas e o programa hereditário da expressão gênica de um tipo epitelial específico. Outras funções altamente reguladas das células epiteliais incluem os transportes ativo e passivo de íons ou moléculas, assim como a síntese e a secreção de proteínas específicas. Essas funções também podem estar perdidas, alteradas, ou mesmo aumentadas em tipos específicos de tumores e, da mesma forma, podem criar entidades fisiopatológicas e clínicas específicas. Dois neoplasmas epiteliais são discutidos com mais detalhes. O câncer de cólon é um exemplo de neoplasma epitelial para o qual as lesões precursoras têm sido bem estudadas, porque nós podemos detectar e biopsiar tais lesões através da colonoscopia. O tecido epitelial mamário é responsivo aos hormônios esteróides e fatores do crescimento que podem exercer um papel no desenvolvimento e no comportamento do câncer de mama.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**13.** *Que fatores determinam o potencial maligno dos tumores epiteliais* versus *tumores mesenquimais?*

**14.** *Qual é o termo usado para as doenças malignas de origem epitelial?*

**15.** *Qual é o espectro de características dos fenótipos neoplásicos nas células epiteliais?*

## 1. Carcinoma de cólon

O modelo das alterações genéticas subseqüentes no câncer é mais bem ilustrado pelas observações feitas nas lesões de cólon representando os diferentes estágios de progressão até a doença maligna. Certas alterações genéticas são comumente encontradas nos estágios iniciais dos adenomas, enquanto outras tendem a ocorrer com significativa freqüência apenas após o desenvolvimento do carcinoma invasivo. Essas ocorrências estão de acordo com o conceito de que alterações fenotípicas seriadas precisam

ocorrer em uma célula, para que ela possa exibir plenamente as propriedades malignas (invasiva e metastática) (Quadro 5.4). Duas principais linhas de evidências suportam o modelo das alterações genéticas seqüenciais no câncer de cólon:

1. As raras síndromes familiares associadas à predisposição ao câncer de cólon em idades jovens são atualmente conhecidas como resultados de mutações das células germinativas. O **pólipo adenomatoso familiar** é o resultado de uma mutação no gene ***APC***, que codifica uma proteína de adesão celular que também tem sido implicada no controle da catenina-β, um potente ativador da transcrição. Nos tumores que são desenvolvidos subseqüentemente, o alelo remanescente foi perdido. De forma semelhante, o **câncer colorretal não-polipose hereditário** está associado a mutações das células germinativas nos genes de reparação do DNA, tais como o ***hMSH2*** e o ***hMLH1*.** Esses genes também podem estar afetados em cânceres raros.

2. Os efeitos carcinogênicos de fatores conhecidos como sendo ligados a um risco aumentado de câncer de cólon constituem uma segunda linha de evidência de uma base genética desse câncer. Substâncias derivadas da flora bacteriana do cólon, alimentos ingeridos, ou metabólitos endógenos como o fecapantenos, os cetosteróides-3 e os benzo[α]pirenos, são mutagênicos. Os níveis dessas substâncias podem ser reduzidos por dietas pobres em gordura e ricas em fibras, e vários estudos epidemiológicos confirmam que tais dietas reduzem o risco de câncer de cólon. Além do mais, devido ao fato de o risco de cânceres de cólon raros em indivíduos mais velhos ser medianamente elevado na presença de história familiar positiva, podem haver outras anormalidades genéticas hereditárias que interagem com fatores ambientais para causarem o câncer de cólon. A seqüência de alterações genéticas não precisa ser exata para levar ao desenvolvimento de um câncer invasivo, embora haja evidências suficientes de que algumas lesões genéticas tendem a se desenvolver precocemente, enquanto outras se desenvolvem mais tardiamente, no curso da história natural da doença. Nem todas as alterações fenotípicas podem ser explicadas por uma anormalidade genética conhecida, assim como nem todas as alterações genéticas identificadas apresentam um resultado fenotípico conhecido. Entretanto, a natureza seqüencial das anormalidades genotípicas e fenotípicas está bem estabelecida.

O primeiro defeito molecular na fisiopatologia do câncer de cólon é a aquisição de mutações somáticas no gene *APC* localizado na mucosa normal do cólon. Esse defeito causa a regulação anormal da catenina-β, que leva à proliferação celular anormal e aos passos iniciais para a formação do tumor. Os defeitos subseqüentes na via de sinalização TGF-β inativam essa importante via inibitória do crescimento e levam secundariamente à proliferação e ao desenvolvimento de pequenos adenomas. A ativação mutacional do gene *K-ras* leva à essencial ativação de uma importante via sinalizadora proliferativa, comum nessa fase, e posteriormente aumenta o potencial proliferativo das células tumorais adenomatosas. A deleção ou a perda de expressão do gene *DCC* é comum na progressão dos cânceres de cólon invasivos. A proteína *DCC* é uma proteína transmembrana da superfamília das imunoglobulinas e pode ser um receptor para certas moléculas extracelulares que orientam o crescimento celular ou a apoptose. A inativação mutacional da *p53* também é uma etapa comumente observada no desenvolvimento do câncer invasivo, do cólon notada nos adenomas tardios e nos cânceres invasivos iniciais, e que leva à perda de um ponto de verificação importante do ciclo celular e à inabilidade da ativação das vias apoptóticas dependentes da *p53*. Atualmente, está sendo pesquisada a identificação de anormalidades genéticas presentes na progressão do câncer de cólon para a doença metastática.

Em paralelo a essas anormalidades seqüenciais na regulação da proliferação celular, os cânceres de cólon também adquirem defeitos nos mecanismos que protegem a estabilidade genômica. Esses geralmente envolvem mutações nos genes reparadores de erros de acoplamento ou de genes que previnem a instabilidade cromossômica. Os **genes reparadores de erros de acoplamento** são uma família de genes que está envolvida na revisão do DNA durante a replicação e inclui o *MSH2, MLH1, PMS1* e *PMS2*. Mutações germinativas nesses genes causam a síndrome do câncer colorretal não-polipose hereditário (CCNPH). Os cânceres de cólon não-hereditários desenvolvem instabilidade genômica através de defeitos **nos genes da instabilidade cromossômica (GIC)**. Defeitos que levam ao ganho ou à perda de grandes segmentos ou de cromossomos inteiros durante a replicação, conduzindo à aneuploidia.

A aquisição seqüencial de anormalidades genéticas anteriormente descritas está associada a alterações no comportamento fenotípico da mucosa do cólon. A primeira alteração na progressão para o câncer de cólon é o aumento no número de células (hiperplasia) na superfície epitelial (luminal). Isso produz um adenoma, que é caracterizado por células formadoras de glândulas exibindo aumentos no tamanho e no número das células, porém sem invasão das estruturas envolventes (Fig. 5.2). Presumivelmente, essas alterações devem-se à proliferação aumentada e à perda de controle do ciclo celular, porém antes da aquisição da capacidade de invasão da matriz extracelular. Alterações displásicas adicionais, como a perda da produção de mucina e a alteração da polaridade celular, podem estar presentes em graus variados. Alguns adenomas podem progredir para carcinoma *in situ* e, por fim, para carcinoma invasivo. Um achado inicial associado à quebra da arquitetura, mesmo antes que ocorra a invasão, é o desenvolvimento de novos vasos frágeis ou a destruição dos vasos existentes que pode causar o sangramento microscópico. Isso pode ser testado clinicamente, através da pesquisa de sangue oculto nas fezes, como um teste

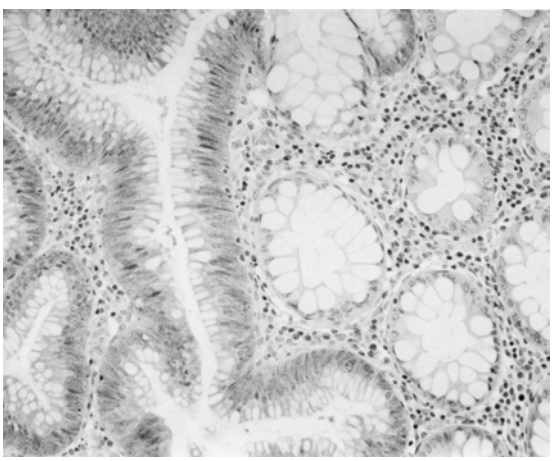


***Fig. 5.2*** Borda de um pólipo adenomatoso, demonstrando alterações adenomatosas (**esquerda**), comparada com a glândula mucosa normal (**direita**). A alteração adenomatosa é caracterizada pelo aumento e estratificação dos núcleos e a perda da mucina citoplasmática. Observe a disposição perpendicular dos núcleos do adenoma em relação à membrana basal (polaridade). (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: Concise Pathology, 3ª edição, originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright© 1998 by The McGraw-Hill Companies, Inc.)

de rastreamento e diagnóstico precoce dos cânceres de cólon pré-invasivo e invasivo. Atualmente não se sabe se todos os cânceres de cólon passam por um estágio hiperplásico ou pré-invasivo, e essa informação não está disponível para as doenças malignas epiteliais em geral.

Alterações funcionais posteriores nas células e nos tecidos envolventes também se manifestam nos estágios pré-invasivo e invasivo. Uma vez que a membrana basal seja penetrada por células malignas invasivas, essas podem ter acesso aos linfáticos regionais e se disseminarem para os linfonodos pericólicos regionais. A entrada de células na corrente sanguínea pode levar à disseminação a distância, em um padrão que reflete a drenagem venosa. Portanto, a disseminação hematogênica a partir de tumores primários do cólon para o fígado é comum, enquanto os tumores do reto habitualmente se disseminam para o fígado, para os pulmões e para os ossos. Além das considerações anatômicas, podem existir tropismos específicos das células malignas, mediadas por proteínas de superfície que fazem com que as células se alberguem preferencialmente em certos órgãos ou locais.

O epitélio do cólon é especializado na secreção de proteínas mucóides e na absorção de água e eletrólitos (Cap. 13). A manutenção de uma rígida barreira luminal, diferenças de carga intracelular, e a capacidade de excluir toxinas são funções especializadas adicionais. Algumas dessas funções são mantidas na progressão para a neoplasia e podem contribuir para um fenótipo específico da célula maligna. Um exemplo é a expressão de uma proteína transportadora de membrana, a MDR-1, presente em vários tipos de epitélio, incluindo o do cólon. Se sabe que a MDR-1 causa o efluxo de vários compostos para fora das células, presumivelmente como um mecanismo protetor para a exclusão de toxinas. No câncer de cólon avançado, essa proteína pode contribuir para a resistência relativa desse e de outros tipos tumorais a vários agentes quimioterápicos que são transportados pela MDR-1. Em alguns casos, a ativação de um gene latente codificador do antígeno carcinoembriogênico (ACE) pode resultar em níveis mensuráveis da proteína ACE no soro de pacientes portadores de câncer de cólon localizado ou metastático, bem como de outros adenocarcinomas.

### AUTO-AVALIAÇÃO

*16. Quais são as duas principais linhas de evidência a favor do modelo das alterações genéticas seqüenciais no câncer de cólon?*

*17. Qual a explicação para o aparecimento freqüente de sangue oculto nas fezes de pacientes, mesmo na fase inicial do carcinoma de cólon?*

*18. Quais são os dois genes cujos produtos contribuem para o fenótipo clássico dos carcinomas de cólon?*

## 2. Carcinoma de mama

A mama feminina é uma glândula especializada que se desenvolve após a puberdade a partir de ductos rudimentares que partem dos mamilos. As células acinares e os ductos terminais que elas envolvem compõem a unidade lobular de onde surge a maioria dos carcinomas de mama. O tecido mamário também responde às variações do estrogênio e da progesterona relacionadas com o ciclo menstrual, porém tanto as células do estroma quanto as células epiteliais estão sob o controle de vários fatores de crescimento, incluindo o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (FCI-1) e o FCT-α. A hipertrofia das células epiteliais mamárias em resposta ao aumento pré-ovulatório do estrogênio e a hiperplasia durante a gravidez são exemplos de respostas fisiológicas. Os estágios iniciais do crescimento desordenado através da perda do controle do ciclo celular ou das anormalidades hormonais e da resposta ao fator de crescimento, podem resultar em alterações proliferativas benignas como a adenose ou a metaplasia apócrina. Essas alterações, por si só, não estão necessariamente associadas a um risco aumentado do desenvolvimento subseqüente do câncer de mama. Entretanto, a hiperplasia do epitélio mamário na ausência de gravidez está associada a um risco aumentado de carcinoma, especialmente se a atipia celular estiver presente.

Fatores associados a um risco aumentado do desenvolvimento do câncer de mama podem fornecer indícios das forças primárias determinantes. O uso prolongado de altas doses de estrogênio exógeno é um fator de risco que implica a via de sinalização do estrogênio. Em contraste, a exposição reduzida aos estrogênios protege contra o desenvolvimento do câncer de mama. Isso tem sido demonstrado em modelos de carcinogênese com animais ooforectomizados e é confirmado por estudos clínicos que demonstram que as mulheres que foram submetidas à ooforectomia em idades jovens apresentam uma redução significativa no risco de desenvolverem o câncer de mama durante toda a vida. O sucesso clínico dos tratamentos antiestrogênicos fornece uma prova do princípio do papel essencial da sinalização do estrogênio na patogenia do câncer de mama. Os agentes que inibem a produção do estrogênio ou a capacidade do estrogênio de ativar os RE são altamente eficazes no tratamento dos pacientes portadores do câncer de mama nos estágios inicial ou avançado; são ativos na interrupção da progressão da doença em pacientes com cânceres de mama pré-invasivos e também são ativos na prevenção primária do câncer de mama em mulheres sob risco. Entretanto, embora atualmente esteja bem estabelecido o papel central da sinalização do estrogênio na patogenia do câncer de mama, as atuais evidências não implicam etiologicamente nas anormalidades genéticas dos RE ou a ruptura de seus alvos, no desenvolvimento do câncer de mama. Parece que a sinalização do receptor de estrogênio é uma via fisiológica existente nas células epiteliais mamárias, cuja manutenção da atividade sinalizadora é favorável, ou talvez até necessária, para o processo oncogênico. No entanto, a via sinalizadora do estrogênio está intacta em apenas a metade das pacientes diagnosticadas com câncer de mama; a outra metade parece não apresentar nenhuma expressão do RE ou nenhuma atividade da via de sinalização do estrogênio. Isso levou alguns investigadores a acreditarem que o câncer de mama negativo para RE seja uma doença diferente com uma fisiopatologia diferente. Mais provavelmente, existem etapas moleculares iniciais no desenvolvimento dos cânceres de mama tanto RE-positivos quanto RE-negativos; entretanto, em uma etapa inicial ou intermediária, essas vias divergem, levando ao desenvolvimento dos cânceres de mama com fenótipos distintamente diferentes.

As vias de sinalização específicas que são patológica ou mutacionalmente ativadas na progressão das células epiteliais mamárias para os cânceres pré-invasivo e invasivo ainda não foram definidas. Entretanto, os receptores tirosino-cinases do fator de crescimento da família dos receptores epidérmicos para os fatores de crescimento (HER) são os principais candidatos. A amplificação do gene *HER2* e a superexpressão da proteína

do HER2 são comuns nos cânceres de mama pré-invasivos e invasivos. A superexpressão do gene *HER1*, também chamado de EGFR, é igualmente observada, porém com freqüência menor. Da mesma forma, a proteína HER3 está superexpressa na maioria dos cânceres de mama. Os anticorpos que atacam o receptor HER2 apresentam atividade no tratamento do câncer de mama, confirmando ainda mais o papel desse receptor nessa via de sinalização. A família dos receptores HER ativa várias vias de sinalização subseqüentes, incluindo: vias proliferativas, apoptóticas e metabólicas. Mutações inativadoras do *p53* são também observadas freqüentemente nos cânceres de mama e estão associadas a um prognóstico pior.

A perda da estabilidade genômica também é um evento comum na patogenia dos cânceres de mama. O grupo de genes envolvidos no mecanismo de reparação do DNA associado aos cânceres de mama foi identificado nas síndromes do câncer de mama hereditário e do câncer ovariano. Cinco a 10% dos casos de câncer de mama parecem estar associados a uma predisposição hereditária e a uma predisposição para o câncer de ovário. Agrupamentos têm sido observados em algumas famílias e isso leva à localização cromossômica da suposta suscetibilidade gênica ao câncer de mama. Esse processo é chamado de "análise de ligação", por meio do qual a característica do câncer de mama em desenvolvimento pode ser isolada por certos marcadores com localizações cromossômicas conhecidas. A identificação de dois genes contíguos, ***BRCA1*** e ***BRCA2***, pode ser alcançada pelo uso da clonagem posicional, que descreve uma variedade de estratégias para localizar com precisão um gene dentro de um grande segmento do genoma, sem o conhecimento da função do gene, porém pressupondo que mutações nesse gene podem ser observadas nos indivíduos suscetíveis (ex., mulheres com câncer de mama pertencentes a famílias com agrupamentos de câncer de mama). Mutações hereditárias nos genes *BRCA1* e *BRCA2* parecem estar associadas a uma probabilidade de 80% de desenvolver o câncer durante a vida. As mutações no *BRCA1* também são associadas à predisposição ao câncer de ovário, enquanto as mutações no *BRCA2* também levam ao câncer de mama nos homens portadores. Ambos esses genes funcionam provavelmente como supressores tumorais, visto que os tumores de mama apresentam tanto a anormalidade hereditária em um alelo, como uma perda somática no alelo restante. Embora casos esporádicos (não-familiares) de câncer de mama raramente apresentem mutações no *BRCA1*, eles podem apresentar uma redução da expressão desse gene ou anormalidades em outras proteínas que interagem com o BRCA1 para executarem o que parece ser uma função de reparação do DNA, nos casos de quebras da dupla hélice do DNA. É provável que outras anormalidades genéticas sejam identificadas como geradoras de um risco aumentado do câncer de mama. De uma forma geral, será mais difícil identificar aquelas que apresentam apenas uma **penetrância** modesta (*i. e.*, gerem apenas um aumento leve no risco do câncer de mama). Ainda não está clara a utilidade clínica dos testes genéticos para o risco de câncer de mama, visto que as informações acerca das intervenções e resultados que seguem tais testes estão sendo reunidas.

O esquema demonstrado na Fig. 5.1 aplica-se para as alterações progressivas em direção ao carcinoma mamário invasivo, e todo esse espectro pode ser observado em pacientes submetidos à biopsia para avaliar massas mamárias ou anormalidades mamográficas. O carcinoma mamário *in sito* representa uma lesão pré-invasiva na qual são observadas a proliferação aumentada e a morfologia celular maligna, porém sem nenhuma demonstração de invasão da membrana basal. Portanto, a invasão de linfonodos e as metástases a distância não são encontradas nessa fase, possivelmente porque o fenótipo invasivo ainda não foi adquirido. Certas anormalidades moleculares podem ser observadas nessa fase, incluindo-se a amplificação do oncogene *HER2/neu* e mutações no gene supressor tumoral *p53*, embora os mecanismos através dos quais essas anormalidades atuam não sejam bem compreendidos.

A fisiopatologia do câncer de mama ilustra como as células do estroma podem ser recrutadas para propagarem o crescimento e a invasão tumorais. Ocasionalmente pode ser observada uma densa reação de fibroblastos e matriz extracelular nos cânceres de mama (resposta desmoplástica). Os fatores solúveis suspeitos de mediarem essa resposta incluem o ***FCT***-α e o **FCDP** que são reconhecidos como secretados pelas células mamárias tumorais ou pelas células do estroma circundante em resposta às células tumorais. A resposta desmoplástica pode ser um mecanismo para limitar o tumor ou, de forma inversa, pode na verdade facilitar o crescimento e a migração celular. A produção da metaloprotease **estromolisina 3** pelas células do estroma é provocada por fatores solúveis não-caracterizados produzidos pelas células mamárias tumorais. A estromolisina 3 pode ser fundamental na permissão da penetração das células tumorais na membrana basal, no sangue ou nos vasos linfáticos. Fatores angiogênicos, como o fator de crescimento do fibroblasto, também podem ser produzidos pelas células tumorais ou do estroma e promovem a formação de uma nova microvascularização, necessária para a manutenção do crescimento de uma colônia tumoral na mama ou no local da metástase.

O câncer de mama decorre quase sempre da transformação maligna das células epiteliais secretoras. Entretanto, dois subtipos distintos são reconhecidos. Os cânceres derivados dos ductos coletores são chamados carcinomas ductais, enquanto aqueles derivados dos lóbulos terminais são chamados de carcinomas lobulares. Os **carcinomas ductais** abrangem a maioria dos cânceres de mama e os carcinomas lobulares representam uma minoria. Tanto o câncer de mama *in situ*, como o invasivo enquadram-se nessas duas classificações. Os cânceres ductais e lobulares apresentam características morfológicas distintas, assim como aspectos moleculares específicos de cada grupo. Por exemplo, os **carcinomas lobulares** apresentam a perda da proteína de adesão celular caderina-E e tipicamente crescem em um padrão mais difuso com menos formação de tumores densos e sólidos. Conseqüentemente, os carcinomas lobulares são geralmente mais difíceis de serem detectados radiograficamente em seus tumores primários e até mesmo em locais de metástases. Os cânceres lobulares também apresentam menor freqüência de anormalidades da proteína supressora tumoral p53 e raramente apresentam a amplificação do gene *HER2*.

As alterações progressivas na morfologia e no comportamento da célula epitelial são observadas em lesões que geralmente antecedem o desenvolvimento do câncer de mama invasivo. As hiperplasias ductal atípica e lobular atípica são anormalidades proliferativas do epitélio mamário e suas presenças conferem um aumento do risco do desenvolvimento subseqüente do câncer de mama. O **carcinoma ductal *in situ*** (CDIS) e o **carcinoma lobular *in situ*** (CLIS) são carcinomas não-invasivos que estão mais fortemente associados ao desenvolvimento concorrente ou subseqüente do câncer de mama invasivo. Embora essas alterações celulares progressivas sejam bem descritas na progressão para o câncer de mama, não está claro que elas sejam etapas seqüenciais que uma população de células clonais precisa ser submetida para evoluírem para o câncer mamário invasivo. De forma alternativa, podem ser manifestações variadas de um

defeito de campo no epitélio mamário, que levam as células a progredirem ao longo de uma entre as várias vias oncogênicas paralelas. Por exemplo, o risco conferido pelo CDIS não é apenas o de um câncer ductal invasivo subseqüente, como também, o de um câncer lobular invasivo; e o mesmo é verdade para o CLIS. Além disso, embora perto de 50% dos CDIS apresentem a amplificação e a superexpressão do *HER2*, apenas 20% dos cânceres invasivos apresentam essa anormalidade molecular oncogênica. É possível que tanto o câncer mamário invasivo quanto o *in situ* se originem de uma via oncogênica comum que por fim diverge em *in situ* ou invasivo, como pontos finais diferentes.

O selo distintivo do câncer mamário invasivo é a capacidade de as células tumorais ultrapassarem a membrana basal, invadirem o estroma e ganharem acesso às estruturas linfáticas e vasculares. A disseminação das células tumorais da membrana basal para os linfonodos e para órgãos distantes é um resultado de eventos moleculares que ainda não estão bem descritos. As proteínas da superfície celular envolvidas na adesão e na degradação da MEC provavelmente estão envolvidas. O comportamento fenotípico do câncer mamário varia amplamente entre pacientes, indicando a natureza diversa dessa doença. Alguns tipos de câncer metastatizam com elevada freqüência, enquanto outros raramente o fazem. Alguns metastatizam rapidamente; outros só o fazem após um longo período de latência. Enquanto alguns tipos de câncer metastatizam preferencialmente para os ossos, outros preferem o fígado ou os pulmões como locais de metástases, e outros, ainda, preferem o cérebro. Aspectos moleculares específicos podem estar subjacentes aos diversos fenótipos dos cânceres mamários e, portanto, esse câncer é provavelmente uma compilação de vários diferentes subgrupos de doenças.

O desenvolvimento de técnicas para determinar a expressão simultânea de 10.000 ou mais genes está revolucionando a maneira como classificamos os cânceres. Novas iniciativas que provavelmente irão reclassificar os cânceres em subgrupos de doenças com implicações prognósticas e terapêuticas específicas estão em andamento. As análises iniciais dos perfis de expressão gênica de vários pacientes já identificaram subgrupos distintos rotulados como grupo epitélio-semelhante basal, grupo epitélio-semelhante luminal, grupo de superexpressão do *HER2* e um grupo mamário-semelhante normal. O grupo basal é caracterizado pela expressão baixa ou ausente do RE e de outros fatores de transcrição, assim como altas expressões de algumas ceratinas, de laminina e de certas integrinas. O grupo luminal é caracterizado pela expressão de um agrupamento de fatores de transcrição que incluem o RE e tem sido posteriormente subdividido em subgrupos Luminal A, B e C. O grupo de superexpressão do *HER2* é caracterizado pela superexpressão de vários genes no âmplicon *HER2*. O subgrupo mamário-semelhante normal é caracterizado pela superexpressão de genes normalmente expressos no tecido adiposo e outras células não-epiteliais. Esses perfis moleculares apresentam relevância biológica porque estão associados a distintos desfechos de sobrevivência. Futuros estudos de definição dos perfis moleculares podem redefinir essa classificação preliminar e ainda podem agrupar os cânceres mamários com base nos perfis de sensibilidade aos quimioterápicos.

## NEOPLASIAS MESENQUIMATOSAS, NEUROENDÓCRINAS E DE CÉLULAS GERMINATIVAS

Os neoplasmas mesenquimatosos, neuroendócrinos e de células germinativas são responsáveis por uma grande proporção dos tumores da infância e dos adultos jovens, aparentemente porque essas células estão se dividindo ativamente e são mais sujeitas a eventos mutacionais. O Quadro 5.5 é uma lista representativa dos tumores mesenquimatosos, neuroendócrinos e de células germinativas, e dos grupos celulares a partir dos quais se originam. Devido à extensa migração e rotação das camadas celulares embrionárias durante o início do desenvolvimento, esses tipos de tumor podem não evoluir em locais anatômicos específicos. Os tumores neuroendócrinos são derivados de células que migram através do corpo, desenvolveram capacidades enzimáticas específicas e acumularam proteínas citoplasmáticas que servem como função secretora. Assim, elas são freqüentemente identificadas por certos marcadores enzimáticos, em particular, a esterase inespecífica. Embora originariamente se pensasse que todas elas fossem originadas da crista neural, nem todos os tumores neuroendócrinos podem ser traçados para a crista neural. Portanto, os tumores dessa classificação podem não ter uma ascendência embriológica comum. Entretanto, essa classificação tumoral tem sido mantida devido às suas funções secretórias especializadas comuns. Os tumores neuroendócrinos podem secretar peptídios biologicamente ativos e produzir síndromes clínicas específicas devido a essas atividades secretoras. Os tumores das células germinativas podem surgir nos testículos ou em locais extratesticulares através dos quais as células germinativas migram durante o desenvolvimento. As células mesenquimatosas, em virtude de sua função, estão distribuídas em todo o corpo, e os tumores mesenquimatosos podem surgir em qualquer local anatômico.

### *1. Tumores carcinóides*

Os tumores carcinóides são um tipo de tumor neuroendócrino. Eles se originam do tecido da crista neural e, mais especificamente, das células enterocromafins, cujo local de estabelecimento final após a migração embriológica é ao longo da camada submucosa dos intestinos e dos brônquios pulmonares. Refletindo essa origem embriológica as células carcinóides expressam as enzimas necessárias para a produção de aminas bioativas como a 5-hidroxitriptamina e outros metabólitos ativos da serotonina, assim como uma variedade de pequenos hormônios peptídicos. Também são comumente observados grânulos citoplasmáticos típicos das células neuroendócrinas. Essas características também podem ser compartilhadas por outros tumores com origem na crista neural. Em contraste com os neoplasmas epiteliais, as alterações morfológicas observadas com o microscópio óptico não distinguem entre as células malignas e as benignas. A distribuição anatômica dos tumores carcinóides primários é consistente com os padrões de desenvolvimento embriológico, conforme listado no Quadro 5.6. Os tumores carcinóides e outros neoplasmas mesenquimatosos apresentam padrões semelhantes de invasão tecidual, seguido pela disseminação local e distante, para os linfonodos regionais e para órgãos distantes. As características de contagem mitótica aumentada (um indicador da rápida proliferação), pleomorfismo nuclear, invasão linfática e vascular, e um padrão de crescimento não-diferenciado estão associadas a uma taxa de metástases mais elevada e um prognóstico clínico menos favorável.

O fígado é um local freqüente das metástases carcinóides. Nesse local, especialmente com carcinóide do intestino delgado, pode haver uma constelação de sintomas (**síndrome carcinóide**) como uma conseqüência da secreção de substâncias na corrente sanguínea (Quadro 5.7). Essas substâncias refletem a origem neuroendócrina dos tumores carcinóides e o mecanis-

***Quadro 5.5*** Neoplasias mesenquimatosas, neuroendócrinas e de células germinativas

| Tipo de neoplasia | Derivação embriológica |
|---|---|
| Tumor de Wilms | Blastema metanéfrico |
| Neuroblastoma<br>Retinoblastoma<br>Ganglioneuroma | Neuroblastos |
| Tumores neuroendócrinos<br>Carcinoma de células pequenas<br>Sarcoma de Ewing<br>Tumor neuroectodérmico primitivo<br>Melanoma maligno<br>Feocromocitoma<br>Carcinóide<br>Tumor endócrino do trato GI<br>Insulinoma<br>Glucagonoma<br>Somatostatinoma<br>Gastrinoma<br>VIPoma<br>GRFoma<br>Tumores da hipófise | Crista neural |
| Tumores cerebrais intracranianos<br>Glioblastoma/astrocitoma<br>Ependimoma, oligodendroglioma, meduloblastoma | Precursores da glia |
| Tumores de células germinativas<br>Teratoma (benigno)<br>Germinoma, disgerminoma<br>Tumores testicular e de célula germinativa extragonadal<br>Seminoma<br>Coriocarcinoma<br>Carcinoma embrionário<br>Tumores do saco vitelino/do seio endodérmico<br>Tumor ovariano de célula germinativa | Célula germinativa |
| Sarcomas<br>Rabdomiossarcoma<br>Leiomiossarcoma<br>Lipossarcoma<br>Osteossarcoma<br>Condrossarcoma<br>Histocitoma maligno fibroso<br>Sarcoma sinovial<br>Linfangiossarcoma<br>Hemangiossarcoma<br>Sarcoma de Kaposi | Célula Mesenquimatosa<br>Músculo estriado<br>Músculo liso<br>Adipocito<br>Osteoblasto<br>Condrócito<br>Fibroblasto<br>Célula sinovial<br>Endotélio linfático<br>Endotélio dos vasos sanguíneos<br>Célula endotelial + fibroblastos? |
| Hepatoblastoma | Célula do mesênquima + hepatócitos |
| Mesotelioma | Célula do mesotélio |
| Schwannoma | Bainha do nervo periférico |
| Meningioma | Fibroblasto araquinoidal |

mo que pode ser impropriamente ativado no estado maligno. Vários desses peptídios são vasoativos e podem causar o rubor intermitente como um resultado da vasodilatação. Outros sintomas geralmente observados incluem a diarréia secretória, os sibilos e a salivação ou o lacrimejamento excessivos. Também podem ocorrer lesões teciduais a longo prazo, devido à exposição a essas substâncias e seus metabólitos. A fibrose das valvas cardíacas pulmonar e tricúspide, a fibrose mesentérica e a hiperceratose da pele têm sido relatadas nos pacientes com a síndrome carcinóide. Um marcador urinário comumente utilizado para o auxílio do diagnóstico ou para o monitoramento dos pacientes sob tratamento é um metabólito da serotonina, o ácido 5-hidroxiindolacético (**5-AHIA**), porque a produção de serotonina também é característica do carcinóide e de outros tumores neuroendócrinos que são capazes de captar e de descarboxilar as aminas precursoras.

***Quadro 5.6*** Localização de tumor carcinóide de origem embriônica

| Intestino anterior | Intestino central | Intestino posterior |
|---|---|---|
| Esôfago | Jejuno | Reto |
| Estômago | Íleo | |
| Duodeno | Apêndice | |
| Pâncreas | Cólon | |
| Vesícula e ducto biliares | Fígado | |
| Ampôla de Vater | Ovário | |
| Laringe | Testículos | |
| Brônquios | Cérvice uterina | |
| Timo | | |

## AUTO-AVALIAÇÃO

19. *Cite alguns dos hormônios e fatores do crescimento aos quais o tecido mamário responde.*
20. *Cite alguns fatores associados com o risco aumentado de câncer de mama.*
21. *Como as células do estroma podem contribuir para a propagação e o crescimento do câncer de mama?*
22. *Para quais tecidos o câncer de mama tende a se metastizar e por quê?*
23. *Que produtos elaborados pelos tumores carcinóides refletem suas origens embriológicas?*
24. *Cite alguns sintomas a curto prazo e complicações a longo prazo, desencadeados pela liberação de quantidades excessivas desses produtos.*

## 2. Câncer de testículo

O câncer de testículo origina-se principalmente dos elementos germinativos no interior dos testículos. As células germinativas são as populações de células que originam o espermatozóide através da divisão meiótica e podem portanto, teoricamente, reter a capacidade de se diferenciar em qualquer tipo celular. Alguns neoplasmas testiculares se originam do tecido remanescente externo aos testículos devido à migração para a linha média, do epitélio germinativo que ocorre durante o início da embriogênese. Isso é acompanhado pela formação da crista urogenital e finalmente pela agregação de células germinativas nos ovários ou nos testículos. Conforme previsto por esse padrão de migração, os neoplasmas testiculares **extragonadais** são encontrados na linha média axial da base do crânio, no mediastino e no retroperitônio. A capacidade pluripotencial das células germinativas (*i. e.*, a capacidade de uma célula dar origem a um organismo inteiro) é mais evidente nos tumores benignos das células germinativas, como os **teratomas maduros**. Esses tumores geralmente contêm elementos diferenciados de todas as três camadas de células germinativas, incluindo os dentes e os cabelos nas lesões denominadas **cistos dermóides**. Os teratomas malignos também podem existir como um espectro ligando outros neoplasmas derivados das camadas de células germinativas, como os sarcomas e os carcinomas derivados do epitélio. Os cânceres testiculares malignos podem coexistir com os teratomas maduros benignos e o componente benigno às vezes só se torna aparente após a erradicação da doença maligna com a quimioterapia.

As proteínas expressas durante os desenvolvimentos embrionário ou trofoblástico, como a α-fetoproteína e a gonadotropina coriônica humana, podem ser secretadas e medidas no soro. Os carcinomas de testículo seguem um padrão de disseminação linfático e hematogênico para os linfonodos regionais e para órgãos distantes como os pulmões, o fígado, os ossos e o cérebro. A excelente sensibilidade dos cânceres de testículo, mesmo em fases avançadas, à radiação e à quimioterapia pode ser um resultado da natureza estranha das células germinativas malignas quando presentes em um organismo maduro. Essa natureza estranha pode criar uma atividade mais específica dos insultos citotóxicos e estimular uma rejeição imune mais vigorosa ao tumor.

## AUTO-AVALIAÇÃO

25. *A partir de quais elementos celulares dos testículos geralmente se originam os cânceres testiculares?*
26. *Cite alguns dos marcadores característicos que podem ser monitorados na progressão do câncer de testículo.*

## 3. Sarcomas

Os sarcomas consistem em uma família de neoplasmas mesenquimatosos cuja aparência morfológica e distribuição anatômica espelham os elementos mesenquimatosos primários a partir dos quais se originam (Quadro 5.5). Eles surgem de estruturas compostas por células mesenquimatosas ou em localizações onde as células remanescentes finalmente se acomodam, no caminho da migração do tecido originário. Vários dos sarcomas menos maduros que se assemelham às células mais primitivas são vistos nas crianças, porque esse compartimento celular habitualmente está se dividindo mais rapidamente. Esses sarcomas incluem o rabdomiossarcoma e o osteossarcoma, que são menos comuns nos adultos. A aparência morfológica

***Quadro 5.7*** Peptídios secretados pelas células carcinóides

| |
|---|
| Calcitonina |
| Gastrina |
| Glicentina |
| Glucagon |
| Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) |
| Hormônio de estimulação de melanócitos (β-MSH) |
| Hormônio do crescimento |
| Insulina |
| Motilina |
| Neuropeptídio K |
| Neurotensina |
| Peptídio intestinal vasoativo |
| Polipeptídio pancreático |
| Somatostatina |
| Substância K |
| Substância P |

dos sarcomas não envolve alterações perceptíveis da arquitetura, porque a polaridade celular e a formação de glândulas não ocorrem nas células mesenquimatosas maduras normais, como o músculo e a cartilagem. O pleomorfismo nuclear e a taxa de mitose determinam o grau de um tumor; quando elevado se correlaciona com uma propensão acentuada para a invasão de estruturas locais e distantes, e a uma pior sobrevivência. Os sarcomas também apresentam uma tendência para manter a aparência celular e o repertório de proteínas expressas na célula de origem. A matriz óssea de cálcio e fósforo pode se formar no interior dos osteossarcomas e a calcificação desses tumores pode ser observada na radiografia. Existe uma menor propensão para a invasão tecidual direta nos sarcomas do que nas doenças malignas epiteliais. Entretanto, a destruição tecidual pode ocorrer quando comprime, porém não invade, um tecido adjacente, levando à formação de uma pseudocápsula. Os sarcomas apresentam disseminação metastática para linfonodos regionais e órgãos distantes, especialmente os pulmões. As características de alto grau histológico e a localização anatômica são fatores que influenciam a probabilidade e o tempo das metástases.

Várias anormalidades genéticas têm sido detectadas nos sarcomas. As mutações no gene supressor tumoral *p53* é a lesão mais freqüentemente detectada, embora essas alterações também sejam observadas nos neoplasmas epiteliais. O **gene supressor tumoral *NF1*** foi originariamente identificado através da mutação germinativa desse gene em pacientes com neurofibromatose tipo 1. Essa síndrome hereditária é caracterizada por máculas cutâneas hiperpigmentadas tipo café-com-leite e múltiplos neurofibromas benignos sob a pele e em todo o corpo. Eles podem se degenerar em **neurofibrossarcomas** malignos. Há muito as mutações do *NF1* têm sido detectadas nos sarcomas esporádicos de diferentes tipos. A atividade deficiente ou ausente da proteína NF1 é reconhecida como causa da ativação exacerbada das vias de sinalização da proteína G. Dado o complexo grupo de atividades celulares governadas pelas vias mediadas pela proteína G, não são completamente compreendidos os mecanismos pelos quais as anormalidades da NF1 contribuem para o fenótipo maligno.

## AUTO-AVALIAÇÃO

27. *Quais as duas localizações de onde os sarcomas podem surgir?*
28. *Que tipos de sarcoma são mais comuns nas crianças?*
29. *Os sarcomas são muito ou pouco prováveis de invadirem diretamente os tecidos, em comparação com as doenças malignas epiteliais?*
30. *Para quais locais os sarcomas comumente se metastatizam?*
31. *Qual é a alteração genética mais comum nos sarcomas?*
32. *Quais são as características da neurofibromatose tipo 1, e qual é provavelmente a base molecular para o desenvolvimento de neoplasia nessa síndrome?*

# NEOPLASMAS HEMATOLÓGICOS

Os neoplasmas hematológicos são doenças malignas de células derivadas dos precursores hematopoiéticos. As verdadeiras células-tronco hematopoiéticas apresentam a capacidade de se auto-renovarem e a habilidade de originar precursores (**unidades formadoras de colônias)** que proliferam e por fim se diferenciam em qualquer uma das linhagens (Fig. 5.3). Diferentes neoplasmas hematológicos podem surgir de cada um dos tipos celulares maduros. Vários desses se originam na medula óssea, circulam na corrente sanguínea e podem infiltrar certos órgãos e tecidos. Outros podem formar tumores nos tecidos linfóides, particularmente linfomas, que se originam dos linfoblastos. A linhagem da célula hematológica e o grau de diferenciação ao longo daquela linhagem estão associados à expressão de proteínas características sobre a superfície celular, várias das quais são receptores e outras são moléculas de adesão, proteases, e algumas não têm função conhecida. Esses antígenos de grupamentos de diferenciação (CD) se tornaram ferramentas essenciais no tratamento das neoplasias hematológicas, e alguns tipos de doenças malignas são definidas por padrões característicos de expressão de CD.

A ultra-estrutura celular e o mecanismo da célula maligna podem de alguma maneira se assemelhar àqueles de sua célula de origem. Uma taxa de proliferação nitidamente aumentada e a interrupção da diferenciação são os sinais distintivos desses neoplasmas. Às vezes, o exame do núcleo celular interfásico pode revelar anormalidades cromossômicas, como deleções (monossomia), duplicações (trissomia) ou translocações balanceadas. Certos tipos de neoplasmas hematológicos tendem a apresentar anormalidades cromossômicas estereotípicas. Dada a sua natureza clonal, essas anormalidades estarão evidentes em todas as células malignas. Em alguns casos de translocação cromossômica, um novo gene de fusão é formado e pode resultar na produção de uma proteína de fusão que possui função anormal comparada com os produtos do gene original (Quadro 5.8). Essa função habitualmente envolve a perda do controle do ciclo celular, a transdução de sinal anormal ou a reprogramação da expressão gênica, como resultado de um fator de transcrição aberrante. Em contraste com os tumores sólidos, várias doenças malignas hematológicas são especificamente ligadas a certas translocações cromossômicas; portanto, os estudos de cariótipos são essenciais nos diagnósticos das doenças malignas hematológicas. Por outro lado, os tumores sólidos geralmente contêm múltiplas anormalidades cromossômicas que não são específicas da doença, nem mesmo reprodutíveis. Outras alterações genéticas descritas nas doenças malignas hematológicas incluem as mutações ou deleções do *p53*, o retinoblastoma (*Rb)*, os genes supressores do tumor de Wilms (*TW1)* e a ativação das mutações no oncogene *N-ras*. Alterações genéticas adicionais podem ser detectadas na evolução clonal das leucemias à medida que a doença progride para uma forma mais agressiva na evolução do paciente. Esse achado proporciona suporte adicional à teoria de que a neoplasia é um resultado de alterações genéticas seqüenciais que correspondem à aquisição de alterações fenotípicas adicionais sucessivas, que favorecem o crescimento anormal, a invasão e a resistência às defesas normais do hospedeiro.

## 1. Linfomas

Os linformas malignos são um grupo diverso de cânceres derivados do sistema imunológico, que resultam da proliferação neoplásica dos linfócitos B e T. Esse tumores podem surgir

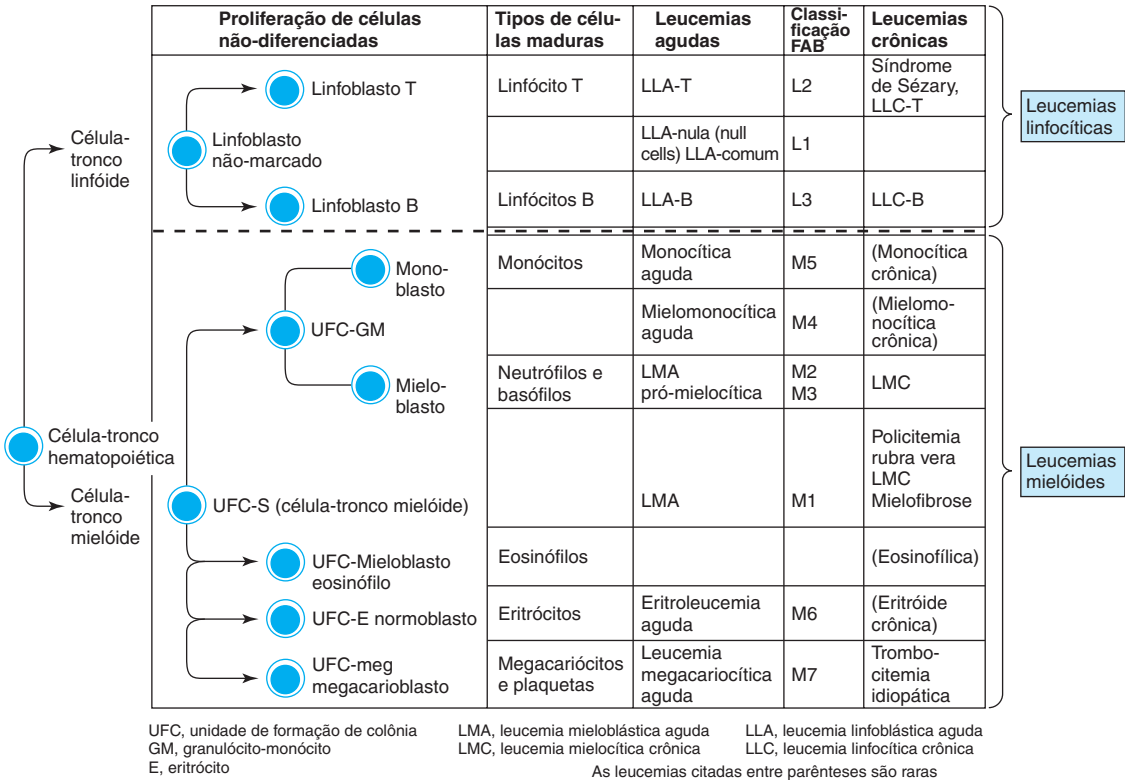



***Fig. 5.3*** **Classificação das leucemias de acordo com o tipo de célula e linhagem.** (Reproduzido, com autorização, a partir de Chandrasoma P, Taylor CE: Concise Pathology, 3ª edição. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1998 by The Mcgraw-Hill Companies, Inc.)

***Quadro 5.8*** Translocações cromossômicas dos neoplasmas hematológicos

| Neoplasma | Translocação cromossômica | Gene de fusão resultante da translocação | Função da proteína de fusão |
|---|---|---|---|
| Linfoma folicular | t(14;18) | IgH-*bcl*-2 | Inibidor de apoptose |
| Linfoma de células do manto | t(11;14) | IgH-*bcl*-1 | Ciclina |
| Linfoma folicular | t(14;19) | IgH-*bcl*-3 | Repressor de transcrição |
| Linfoma difuso de grandes células | t(3;14) | IgH/K/L-*bcl*-6 | Repressor de transcrição |
| Linfoma de Burkitt | t(8;14) | IgH-*myc* | Fator de transcrição |
| Linfoma anaplásico de grandes células T/nulas (*null cells*) | t(2;5) | *NPM-ALK* | Tirosinocinase |
| LMC | t(9;22) | *bcr-abl* | Tirosinocinase |
| LMA M3 | t(15;17) | *PML-RAR* | Fator de transcrição |
| LMA | t(8;21) | *LMA1* | Fator de transcrição |
| LLA célula T | t(1;14) | *tal-1*-TCR | Fator de transcrição |

IgH, intensificador da cadeia pesada da imunoglobina; TCR, receptor de célula-T; RAR, receptor do ácido retinóico.

em qualquer lugar no corpo, mais comumente nos linfonodos, porém ocasionalmente em outros órgãos nos quais residem elementos linfóides.

Vários fatores estão associados ao desenvolvimento dos linfomas não-Hodgkin. Esses incluem os estados congênitos ou adquiridos de imunodeficiência, como a AIDS ou a supressão iatrogênica usada no transplante de órgãos. As viroses são associadas à patogenia de alguns tipos. Por exemplo, a maioria dos casos de linfoma de Burkitt que ocorrem na África (forma endêmica) está associada ao vírus Epstein-Barr (VEB), enquanto os linfomas de Burkitt que ocorrem em zonas temperadas está associado ao VEB em apenas 30% dos casos. O vírus humano da leucemia-linfoma das células T1 (HTLV-1) exerce um papel causador na gênese da leucemia-linfoma da célula T adultas, no qual as células malignas contêm o vírus integrado. O herpesvírus humano 8 (HHV8) tem sido associado ao linfoma baseado

em cavidade corporal, um raro linfoma de células B que ocorre predominantemente em pacientes com AIDS. A imunoestimulação crônica também pode ser um mecanismo causal no desenvolvimento dos linfomas. Por exemplo, a gastrite crônica secundária à infecção pelo *Helicobacter pylori* pode originar linfomas gástricos do tecido linfóide associado à mucosa (MALT). A cura dos linfomas gástricos MALT pode ocorrer na maioria dos pacientes com doença localizada que são tratados com antibióticos eficazes contra o *H. pylori*.

Um grupo colaborativo internacional de especialistas em linfomas delineou uma nova classificação dos linfomas para a Organização Mundial de Saúde (Quadro 5.9). O novo esquema caracteriza os linfomas não-Hodgkin de acordo com a célula de origem utilizando uma associação de critérios: achados clínicos e morfológicos, citogenéticos e imunorreatividade aos anticorpos monoclonais que reconhecem os antígenos das células B e das células T, assim como pela determinação genotípica dos rearranjos dos receptores das células B e das células T. A maioria dos linfomas não-Hodgkin se origina nas células B e expressam em suas superfícies o CD20, um marcador de célula B. Sua origem monoclonal pode ser inferida pela caracterização da classe específica de cadeia leve que é expressa: as células kapa ou lambda dos linfomas das células B são posteriormente classificadas como expansões malignas de células originadas do centro germinativo, da zona do manto ou da zona marginal dos linfonodos normais.

Os rearranjos gênicos somáticos ocorrem normalmente durante a diferenciação das células B e T. Os genes para as regiões variáveis e constantes das cadeias leve e pesada da imunoglobulina são descontínuos no DNA germinativo da célula B, porém são combinados por rearranjos somáticos para produzir uma molécula funcional de anticorpo. O gene receptor da célula T é semelhante à molécula de imunoglobulina nos segmentos descontínuos desse gene, também submetido a rearranjos somáticos na fase inicial do desenvolvimento da célula T. A hibridização do DNA pela análise de *"Southern blot"* permite o reconhecimento de uma banda de mobilidade eletroforética que serve como uma impressão digital para uma população monoclonal de células do linfoma.

A maioria dos linfoma não-Hodgkin exibe anormalidades cariotípicas. As translocações mais prevalentes incluem: t(8;14), t(14;18) e t(11;14) (Quadro 5.8). Cada translocação envolve o *locus* gênico da cadeia pesada da imunoglobulina no cromossomo 14q32 com um oncogene. A identificação e a clonagem dos pontos de quebra identificaram o 8q24 como *c-myc*, o 18q21 como *bcl-2* e o 11q13 como *bcl-1*. A proximidade desses oncogenes ao gene da imunoglobulina resulta na desregulação e na expressão aumentada do produto do oncogene.

Os subtipos representativos dos linfomas não-Hodgkin incluem os indolentes, como o linfoma folicular, os da zona marginal e os agressivos, como o linfoma das células do manto, o linfoma difuso de grandes células e o linfoma de Burkitt.

Os linfomas foliculares são tumores de baixo grau que podem ser insidiosos na sua apresentação. A translocação t(14;18)(q32;q21) é encontrada em mais de 90% dos linfomas foliculares. A mutação resulta na superexpressão da proteína bcl-2 por essas células. A *bcl-2* é um oncogene que codifica uma proteína de membrana que bloqueia a apoptose quando superexpressa. A ausência da translocação da bcl-2, conforme avaliado pelo teste de reação em cadeia de polimerase altamente sensível, pode ser um marcador para o estado de cura completa em pacientes cujos linfomas alberga essa translocação. A regressão espontânea do tamanho dos linfonodos é comum em pacientes com linfomas foliculares. Entretanto, essa classe de linfoma não é curável com a quimioterapia padrão. Embora os pacientes com linfomas foliculares tendam a apresentar um curso clínico indolente, a transformação para um linfoma com grau mais agressivo ocorre em 40 a 50% dos pacientes em 10 anos.

Um subtipo importante de linfomas da zona marginal são os linfomas MALT, que podem se originar no estômago, nos pulmões, na pele, na parótida, na tireóide, nas mamas e em outras regiões extranodais, onde caracteristicamente se alinham com as células epiteliais. Uma forte associação tem sido estabelecida entre os linfomas gástricos MALT e a infecção pelo *Helicobacter pylori*.

Os linfomas de células do manto apresentam-se histologicamente como uma população monótona de células linfóides atípicas de pequeno e médio tamanhos, com um padrão nodular ou difuso que é composto por pequenas células linfóides com contornos nucleares irregulares. O diagnóstico de linfoma de células do manto é baseado em critérios morfológicos com a confirmação pela coloração com anticorpos monoclonais contra a ciclina D1 (bcl-1). A translocação t(11;14) observada na maioria dos casos de linfoma de células do manto resulta na justaposição do gene *PRAD1* no cromossomo 11 com o gene da cadeia pesada da imunoglobulina no cromossomo 14. Isso resulta na superexpressão do produto do gene *PRAD1*, a ciclina D1. A ciclina D1 se liga às cinases dependentes de ciclina e as ativa, acreditando-se que isso facilita a progressão do ciclo celular até a sua fase G1. Essa doença ocorre mais comumente entre os homens idosos e se apresenta com adenopatia e hepatoesplenomegalia. Os linfomas de células do manto são significativamente mais resistentes ao tratamento pela quimioterapia combinada do que os linfomas foliculares, e também são incuráveis.

O linfoma difuso de grandes células é o subtipo mais prevalente dos linfomas não-Hodgkin. Cerca de 33% dos casos envolvem regiões extranodais, particularmente a cabeça e o pescoço, o estômago, a pele, os ossos, os testículos e o sistema nervoso. Os linfomas difusos de grandes células B comumente albergam mutações ou rearranjos do gene *BCL6*.

Aparentemente todos os casos de linfoma de Burkitt estão associados a alterações do cromossomo 8q24, resultando na

***Quadro 5.9*** Classificação dos neoplasmas linfóides segundo a Organização Mundial de Saúde

| | |
|---|---|
| **DOENÇAS DAS CÉLULAS PRECURSORAS** | |
| *Célula B* | *Célula T* |
| Linfoma linfoblástico | Linfoma linfoblástico |
| **DOENÇAS DAS CÉLULAS MADURAS OU PERIFÉRICAS** | |
| *Célula B* | *Célula T* |
| Folicular | Angioimunoblástico |
| Zona marginal | Angiocêntrico (tipo nasal) |
| Nodal | Tipo enteropático |
| MALT | Grande célula anaplásica |
| Esplênico | Leucemia de células T adultas/ linfoma |
| Zona do manto | Linfoma de célula T periférica |
| Grandes células difusas | Micose fungóide |
| Mediastínico primário de grandes células B | |
| Linfoma de Burkitt | |

MALT, tecido linfóide associado à mucosa.

superexpressão do *c-myc*, um oncogene que codifica um regulador transcricional da proliferação celular, da diferenciação e da apoptose. Os adultos que se apresentam com alta carga tumoral e nível sérico elevado de desidrogenase apresentam um prognóstico pior. A doença com uma elevada carga tumoral pode estar associada a uma síndrome hipermetabólica que é desencadeada pelo tratamento à medida em que o tumor é submetido à lise inesperada. Essa síndrome pode levar à hiperpotassemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipocalcemia ameaçadoras da vida.

Os linfomas anaplásicos de grandes células são caracterizados pela proliferação de células altamente atípicas que expressam o antígeno CD30. Esses tumores habitualmente expressam um fenótipo de célula T e estão associados à translocação cromossômica t(2;5)(p23;q35), resultando na proteína de fusão nucleofosmina linfoma anaplásico cinase (NPM-ALK). A ativação da tirosino-cinase receptora da ALK resulta em um sinal mitogênico desregulado.

Um outro tipo de linfoma de células T é a leucemia-linfoma de células T do adulto, uma doença agressiva associada à infecção pelo HTLV-1 que é caracterizada por adenopatia generalizada, hipergamaglobulinemia policlonal, hipercalcemia e lesões líticas dos ossos.

Finalmente, o linfoma de Hodgkin é distinguido pela presença das células gigantes de Reed-Sternberg da linhagem das células B, que é considerada o tipo celular maligno nesse neoplasma. As células de Reed-Sternberg constituem apenas 1 a 10% do número total de células nas espécies patológicas dessa doença e estão associadas a um infiltrado de células inflamatórias não-neoplásicas.

## 2. Leucemias mielóides aguda e crônica

A leucemia mielóide aguda (LMA), também chamada de leucemia não-linfocítica aguda (LNLA), é um neoplasma rapidamente progressivo derivado de precursores hematopoiéticos ou das células-tronco mielóides, que originam os granulócitos, os monócitos, os eritrócitos e as plaquetas. Existem evidências crescentes que eventos genéticos que ocorrem na fase inicial da maturação da célula-tronco podem levar à leucemia. Primeiro, existe um hiato temporal de 5 a 10 anos para o desenvolvimento da leucemia após a exposição aos agentes causais conhecidos, tais como a quimioterapia, a radiação e certos solventes. Segundo, vários casos de leucemia secundária evoluem a partir de uma "fase pré-leucêmica" manifestada como uma **síndrome mielodisplásica** de hipoprodução associada à maturação anormal, porém sem o verdadeiro comportamento maligno. Por fim, o exame de células precursoras em um estágio anterior ao da expansão do clone maligno em um dado tipo de leucemia pode revelar anormalidades genéticas, tais como a monossomia ou a trissomia de diferentes cromossomos. Em conjunto com o tema molecular geral da neoplasia, outras alterações genéticas são observadas no clone maligno, em comparação com a célula-tronco morfologicamente normal que as precedem no desenvolvimento.

As leucemias mielocíticas agudas são classificadas pela morfologia e pela coloração citoquímica conforme demonstrado no Quadro 5.10. Os **bastões de Auer** são corpos de inclusões citoplasmáticas característicos das leucemias mielóides, embora não uniformemente observados em todas elas. Em contraste com as células mielóide maduras, as células leucêmicas apresentam grandes núcleos imaturos com cromatina aberta e nucléolos proeminentes. A aparência dos tipos individuais de LMA reflete os tipos celulares dos quais elas derivam. As leucemias M1 se originam de precursores mielóides primários sem nenhuma maturação aparente para nenhum tipo de célula mielóide terminal. Isso transparece pela ausência de grânulos ou outras características que marcam as células mielóides mais maduras. As leucemias M3 são neoplasmas dos promielócitos, os precursores dos granulócitos, e as células M3 exibem abundantes grânulos azurofílicos que são típicos dos promielócitos normais. As leucemias M4 surgem dos precursores mielóides que podem se diferenciar em granulócitos ou monócitos, enquanto as leucemias M5 derivam de precursores já comprometidos com a linhagem dos monócitos. Portanto, ambas as células M4 e M5 contêm o característico núcleo pregueado e o citoplasma acinzentado dos monócitos, enquanto as células M4 também contêm grânulos com um padrão de coloração citoquímica dos granulócitos. As leucemias M6 e M7 não podem ser prontamente identificadas no campo morfológico, porém a imunocoloração para proteínas dos eritrócitos é positiva nas células M6, e a coloração para glicoproteínas das plaquetas é aparente nas células M7.

***Quadro 5.10*** Classificação das leucemias mielocíticas agudas (LMA)

| | |
|---|---|
| M1 | Mieloblastos sem diferenciação |
| M2 | Mieloblastos com algum grau de diferenciação |
| M3 | Leucemia promielocítica aguda |
| M4 | Leucemia mielomonocítica aguda |
| M5 | Leucemia monocítica aguda |
| M6 | Eritroleucemia |
| M7 | Leucemia megacarioblástica |

Deleções, duplicações e translocações balanceadas dos cromossomos tinham sido observadas nas células leucêmicas de alguns pacientes antes da introdução das técnicas de genética molecular. A clonagem das regiões onde ocorreu a translocação balanceada, em alguns casos, revelou um local de translocação preservado, que de forma reproduzível funde um gene ao outro, resultando na produção de uma nova proteína de fusão. As leucemias M3 apresentam uma freqüência muito elevada da translocação t(15;17) que justapõe o gene *LMP* ao gene *RAR*-α. O gene *RAR*-α codifica um receptor do hormônio esteróide do ácido retinóico e o LMP codifica um fator de transcrição cujos genes alvos não são conhecidos. A proteína de fusão possui nova atividade biológica que presumivelmente resulta no aumento da proliferação e no bloqueio da diferenciação. De maneira interessante, o ácido retinóico pode induzir a remissão temporária da leucemia M3, suportando a importância da proteína de fusão *RAR*-α-LMP. A monossomia do cromossomo 7 pode ser observada nas leucemias originadas fora da síndrome pré-leucêmica da mielodisplasia ou nas leucemias *de novo* e, em ambos os casos, esse achado está associado a um prognóstico clínico pior. Essa monossomia, assim como outras alterações citogenéticas em série também podem ser observadas após a recidiva de uma leucemia tratada, uma situação caracterizada por uma evolução mais agressiva e pela resistência ao tratamento.

Como neoplasmas hematopoiéticos, as leucemias agudas envolvem a medula óssea e habitualmente manifestam células leucêmicas circulantes anormais (blastos). Ocasionalmente, os infiltrados leucêmicos extramedulares conhecidos como **cloromas** podem ser vistos em outros órgãos e em superfícies mucosas. Algumas vezes, um aumento acentuado no número de blastos circulantes pode causar a obstrução vascular acom-

panhada de hemorragia e infarto nos leitos vasculares cerebral e pulmonar. Essa **leucoestase** resulta em sintomas como os acidentes vasculares, obstrução da veia da retina e o infarto pulmonar. Na maioria dos casos de LMA e outras leucemias, a contagem de granulócitos maduros, eritrócitos e plaquetas no sangue periférico está diminuída. Isso ocorre provavelmente devido à aglomeração da medula óssea pelos blastos, assim como pela elaboração de substâncias inibitórias pelas células leucêmicas, ou pela alteração do microambiente do estroma da medula óssea ou do meio celular necessário para a hematopoiese normal. A suscetibilidade a infecções como resultado da diminuição do número e da função dos granulócitos, assim como o sangramento anormal resultante da diminuição da contagem de plaquetas, são problemas comuns em pacientes nas fases iniciais da leucemia.

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma leucemia indolente manifestada por um aumento do número de granulócitos imaturos na medula óssea e na circulação periférica. Um dos sinais distintivos da LMC é o **cromossomo Filadélfia**, um achado citogenético que se deve à translocação balanceada dos cromossomos 9 e 22, resultando em um gene de fusão, o *bcr-abl,* que codifica uma cinase que fosforila várias proteínas-chave envolvidas no crescimento celular e na apoptose. O gene de fusão pode recriar uma síndrome semelhante à LMC quando introduzido em ratos. A LMC finalmente se transforma em leucemia aguda (crise blástica), que é acompanhada por alterações citogenéticas posteriores e uma evolução clínica semelhante àquela da leucemia aguda. Um novo tratamento, o mesilato de imatinibe, que bloqueia a bcr-abl cinase através da competição pelo local de ligação do ATP, induz a remissão na maioria dos pacientes nas fases crônicas da LMC. Além disso, a resistência ao imatinibe pode envolver a amplificação dos pontos de quebra da bcr-abl, bem como o desenvolvimento de mutações (ou expansão clonal) no local de ligação do ATP do bcr-abl, que impede a ligação do imatinibe.

## EFEITOS SISTÊMICOS DA NEOPLASIA

Vários efeitos das doenças malignas são mediados não pelas próprias células tumorais, mas por efeitos diretos e indiretos, conforme descrito nos Quadros 5.11 e 5.12. Os efeitos diretos (Quadro 5.11) incluem a compressão e a invasão de estruturas vitais como o sangue e os vasos linfáticos, os nervos, a medula espinhal ou o cérebro, as vias respiratórias, os tratos gastrintestinal e urinário. Isso pode causar um padrão doloroso típico, assim como a disfunção do órgão envolvido e a obstrução de um conduto. Ocasionalmente, uma resposta inflamatória ou desmoplástica do hospedeiro, em vez do próprio tumor, pode resultar em efeito semelhante.

Os efeitos indiretos (Quadro 5.12) são heterogêneos e malcompreendidos. Da mesma forma, o aparecimento e a evolução clínica são imprevisíveis. Quando afeta alvos distantes não envolvidos pelo tumor, são coletivamente chamados de **síndromes paraneoplásicas**. Alguns desses efeitos são síndromes estereotípicas resultantes da elaboração de hormônios peptídicos ou citocinas com atividade biológica específica, conforme mostrado no Quadro 5.12. Os peptídios secretados por um dado neoplasma podem refletir o tecido de origem ou podem resultar da ativação de genes latentes normalmente não expressos. Exemplos comuns de fenômenos paraneoplásicos incluem a síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético (SIADH), visto mais freqüentemente no câncer de pulmão de células pequenas. O resultado da produção ectópica do ADH é a retenção de água livre e a hiponatremia, que podem resultar na alteração da consciência, no coma e na morte. Outro peptídio secretado nos casos de câncer de pulmão de pequenas células é o ACTH, que pode levar à síndrome de Cushing com o excesso de adrenocorticosteróides, fragilidade cutânea, redistribuição central da gordura corporal, miopatia proximal e outros achados. A hipercalcemia pode ser observada em vários tipos de doenças malignas e muitas causas incluem a secreção de um peptídio semelhante ao hormônio da paratireóide como resultado da ativação do gene da proteína relacionada com o hormônio da paratireóide (PTHP), bem como a elaboração de citocinas de ação local que aumenta a captação óssea em áreas de infiltração tumoral nos ossos.

Em algumas doenças malignas como o carcinóide, vários peptídios ativos podem atuar em concerto, produzindo uma constelação de sintomas e efeitos teciduais. As citocinas, como as interleucinas e o fator de necrose tumoral, podem ser responsáveis pela febre e a perda ponderal relacionadas com o tumor. Algumas síndromes paraneoplásicas estão associadas ao desenvolvimento de auto-anticorpos como resultado de uma resposta imune aos antígenos associados ao tumor ou a uma produção inadequada de anticorpos, como pode ser observado nos neoplasmas linfóides. Finalmente, o ácido nucléico, o citoplasma e produtos da quebra da membrana celular podem resultar em anormalidades eletrolíticas e em outras anormalidades metabólicas, bem como em distúrbios da coagulação, resultando em coágulos ou sangramentos.

***Quadro 5.11*** Efeitos sistêmicos diretos dos neoplasmas

| Efeito | Síndrome clínica |
|---|---|
| Compressão do vaso | Edema, síndrome da veia cava superior |
| Invasão e erosão do vaso | Sangramento |
| Invasão linfática | Linfedema |
| Invasão do nervo | Dor, paralisia, disestesia |
| Metástases cerebrais | Fraqueza, dormência, cefaléia, anormalidades da coordenação e da marcha, alterações visuais |
| Compressão da coluna vertebral | Dor, paralisia, incontinência |
| Invasão e destruição ósseas | Dor, fratura |
| Obstrução e perfuração intestinal | Náuseas, vômitos, dor, íleo paralítico |
| Obstrução das vias respiratórias | Dispnéia, pneumonia, perda de volume pulmonar |
| Obstrução ureteral | Insuficiência renal, infecção urinária |
| Invasão e metástase do fígado | Insuficiência hepática |
| Metástases pulmonar e pleural | Dispnéia, dor torácica |
| Infiltração na medula óssea | Pancitopenia, infecção, sangramento |

***Quadro 5.12*** Efeitos sistêmicos indiretos dos neoplasmas

| Tipo de tumor | Causa do efeito indireto | Síndrome clínica |
|---|---|---|
| **EFEITOS DA SECREÇÃO DE HORMÔNIOS OU PEPTÍDIOS** | | |
| Pulmão | ACTH | Síndrome de Cushing |
| Pulmão, mama, rim, outros | PTH ou proteína relacionada com o PTH | Hipercalcemia |
| Pulmão | ADH, ANP | SIADH, hiponatremia |
| Célula germinativa, trofoblástico, hepatoblastoma | Gonadotropinas (FSH, LH, βhCG) | Ginecomastia, puberdade precoce |
| Pulmão, gástrico | Hormônio do crescimento | Acromegalia |
| Carcinóide, neuroendócrino | Vários peptídios vasoativos | Rubor, sibilos, diarréia |
| Sarcoma, mesotelioma, insulinoma | Insulina, fator de crescimento semelhante à insulina | Hipoglimecia |
| **EFEITOS CUTÂNEOS** | | |
| GI | Desconhecido | Acantose nigrans (hiperceratose e hiperpigmentação nas pregas cutâneas) |
| GI, linfoma | Desconhecido | Ceratose de Leser-Trelat (seborréica ampla) |
| Linfoma, hepatoma, melanoma | Depósitos de melanina | Melanose (escurecimento da pele) |
| Linfoma | Auto-anticorpos para proteínas subepidérmicas | Bolha cutânea (vesículas) |
| Leucemia mielóide | Infiltrados cutâneos neutrofílicos | Síndrome de Sweet |
| **EFEITOS NEUROLÓGICOS** | | |
| Pulmão, próstata, colorretal, ovariano, cervical, outros | Desconhecido | Degeneração cerebelar subaguda |
| Pulmão, testículo, doença de Hodgkins | Desconhecido | Encefalite límbica |
| Pulmão | Desconhecido | Demência |
| Pulmão, outros | Desconhecido | Esclerose amiotrófica lateral |
| Pulmão, outros | Desconhecido | Neuropatia periférica sensorial ou sensorimotora |
| Linfoma | Desconhecido, auto-anticorpos? | Radiculopatia ascendente (síndrome de Guillain-Barré) |
| Pulmão, GI | Auto-anticorpos para os canais de $Ca^{++}$ | Síndrome de Eaton-Lambert (semelhante à miastenia) |
| **EFEITOS HEMATOLÓGICOS E HEMOSTÁTICOS** | | |
| Vários | Desconhecido | Anemia |
| Adenocarcinomas (especialmente gástrico) | Desconhecido | Anemia hemolítica microangiopática |
| Vários | Interleucinas-1, -3 e fatores de crescimento hematopoiéticos | Granulocitose |
| Doença de Hodgkin, outros | Fatores de crescimento eosinofílico hematopoiético | Eosinofilia |
| Vários | Desconhecido | Trombocitose |
| Adenocarcinomas (especialmente pancreatico), outros | Desconhecido, fosfolipídios das membranas celulares expostas? | Tromboses |
| Adenocarcinoma (especialmente próstata) | Urocinase, outros mediadores da fibrinólise | Coagulação intravascular disseminada |
| **EFEITOS METABÓLICOS** | | |
| Vários | Interleucina-1, fator de necrose tumoral-α | Caquexia, anorexia |
| Linfoma, outros | Interleucina-1, -6 | Febre |
| Neoplasmas hematológicos | Hipermetabolismo/produtos do rompimento celular | Hiperuricemia, hiperpotassemia, hiperfosfatemia |
| Linfoma, outros | Hipoxia tumoral | Acidose Láctica |

ACTH, hormônio adrenocorticotrópico; ADH, hormônio antidiurético (vasopressina arginina); ANP, proteína atrial natriurética; FSH, hormônio folículo estimulante; βhCG, gonadotropina coriônica humana β; LH, hormônio luteotrófico; PTH, paratormônio; SIADH, síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**33.** *Quais são os sinais distintivos das doenças malignas hematológicas?*

**34.** *Cite algumas das características dos linfomas de baixo grau.*

**35.** *Cite algumas das características dos linfomas de alto grau.*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 13

*Um homem de 54 anos busca a clínica para realizar um* check-up *de rotina. Ele está bem, sem queixas físicas. A história ressalta apenas o pai com câncer de cólon aos 55 anos. O exame físico é normal. O rastreamento de câncer é discutido e o paciente é mandado para casa com novos testes de sangue oculto nas fezes e um agendamento para colonoscopia. Os resultados do sangue oculto nas fezes são positivos. A colonoscopia revela um adenoma viloso, bem como um carcinoma de 2 cm.*

Questões

**A.** *Como as duas lesões — adenoma e carcinoma — podem ser correlacionadas?*

**B.** *Quais são as duas linhas principais de evidência a favor desse modelo?*

**C.** *Descreva as alterações genéticas na progressão seqüencial do câncer de cólon e as alterções fenotípicas associadas a essas alterações.*

**D.** *Qual é a explicação para a presença de sangue oculto nas fezes de pacientes com câncer colorretal na fase inicial?*

### CASO 14

*Um homem de 25 anos se apresenta com queixa de aumento do testículo. O exame revela um nódulo endurecido no testículo esquerdo, de aproximadamente 2 cm de diâmetro. A orquiectomia diagnostica câncer testicular.*

Questões

**A.** *A partir de quais elementos celulares dos testículos o câncer de testículo geralmente surge? Qual é o desenvolvimento normal dessas células?*

**B.** *Além dos testículos, onde mais o câncer testicular pode surgir? Qual é a explicação para essa distribuição?*

**C.** *Que marcadores séricos devem ser monitorados para avaliar a progressão da doença e a resposta ao tratamento?*

### CASO 15

*Uma mulher de 28 anos se apresenta ao seu médico clínico com queixas de fadiga, febres intermitentes e emagrecimento de 2,3 kg durante um período de 6 semanas. Sua história médica ressalta um transplante renal aos 15 anos, realizado para tratamento de insuficiência renal terminal decorrente de glomerulonefrite pós-estreptocócica. O exame físico revela dois linfonodos aumentados, densos e endurecidos na cadeia cervical anterior; um linfonodo firme e endurecido de 1,5 cm na virilha direita e fígado aumentado. A biopsia dos linfonodos da região cervical revelou linfoma folicular de células clivados.*

Questões

**A.** *Uma teoria afirma que a estimulação ou a modulação imunológica crônica pode ser uma etapa inicial na formação dos linfomas. Que observações suportam essa visão?*

**B.** *Como se pode classificar o linfoma da paciente? Cite algumas das características desse grau de linfoma.*

**C.** *A partir de que linhagem celular se desenvolvem os linfomas foliculares? Cite algumas das mutações genéticas comuns observadas nesse tipo de linfoma. Como pode uma dessas mutações contribuir para a formação do linfoma?*

**D.** *Qual é o mecanismo fisiopatológico causador da febre e da perda ponderal da paciente?*

## BIBLIOGRAFIA


### *Geral*

Ciro M *et al*: Profiling cancer. Curr Opin Cell Biol 2003;15: 213.

DeVita VT *et al*: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Eng C *et al*: Genetic testing for cancer predisposition. Annu Rev Med 2001;52:371.

Hanash S: Integrated global profiling of cancer. Nat Rev Cancer 2004;4:638.

Mendelsohn J *et al*: *The Molecular Basis of Cancer*, 2nd ed. WB Saunders, 2001.

### *Câncer de cólon*

Goss KH, Groden J: Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. J Clin Oncol 2000;18:1967.

Peltomaki P: Deficient DNA mismatch repair: A common etiologic factor for colon cancer. Hum Mol Genet 2001;10:735.

Robbins DH, Itzkowitz SH: The molecular and genetic basis of colon cancer. Med Clin North Am 2002;86:1467.

### *Câncer de mama*

Domchek SM, Weber BL: Recent advances in breast cancer biology. Curr Opin Oncol 2002;14:589.

Harris JR *et al*: Breast cancer. (Three parts.) N Engl J Med 1992;327:319, 390, 473.

Hilakivi-Clarke L: Estrogens, BRCA1, and breast cancer. Cancer Res 2000; 60:4993.

Nass SJ, Davidson NE: The biology of breast cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1999;13:311.

Perou CL *et al*: Molecular portraits of human breast tumors. Nature 2000; 407:747.

### Carcinóide

Kuwada SK: Carcinoid tumors. Semin Gastrointest Dis 2000;11:157.

### Câncer de testículo

Bosl GJ, Motzer RJ: Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997;337:242.

Mazumdar M *et al*: Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: The value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy. J Clin Oncol 2001;19:2534.

### Sarcomas

Helman LJ, Meltzer P: Mechanisms of sarcoma development. Nat Rev Cancer 2003;3:685.

### Linfoma

Evans LS, Hancock BW: Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2003;362(9378):139.

Hauke RJ, Armitrage JO: A new approach to non-Hodgkin's lymphoma. Intern Med 2000;39:197.

Harris NL *et al*: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999;10: 1419.

Horning S: Malignant lymphomas. Sci Am Med 2001;12:11.

Spagnolo DV *et al*: The role of molecular studies in lymphoma diagnosis: A review. Pathology 2004:36:19.

### Leucemia

O'Dwyer ME: Chronic myelogenous leukemia. Curr Opin Oncol 2003; 151:10.

### Síndromes paraneoplásicas

Bataller L, Dalmau J: Paraneoplastic neurologic syndromes. Neurol Clin 2003; 21:221.

Darnell RB: The importance of defining the paraneoplastic neurologic disorders. N Engl J Med 1999;340:1831.

DeLellis RA, Xia L: Paraneoplastic endocrine syndromes: A review. Endocr Pathol 2003;14:303.

# Distúrbios hematológicos

# 6

*J. Ben Davoren, MD, PhD*

## ESTRUTURA E FUNÇÃO NORMAIS

O sangue é um líquido extremamente complexo, constituído de elementos figurados (eritrócitos, leucócitos, plaquetas) e plasma. Os **eritrócitos** (hemácias) constituem os elementos figurados mais comuns e transportam o oxigênio para as células do corpo através de seu principal componente, a **hemoglobina**. Os leucócitos, cujo número corresponde geralmente a cerca de 1/700 do número de eritrócitos, atuam como mediadores das respostas imunes a infecções ou a outros estímulos da inflamação. As plaquetas são os elementos figurados que participam da coagulação. O plasma consiste, em grande parte, em água, eletrólitos e proteínas plasmáticas, que são muito complexas. As proteínas plasmáticas mais importantes no processo da coagulação sanguínea são os fatores da coagulação. Como o sangue circula por todo o corpo, as alterações na sua fisiologia normal — seja nos elementos celulares ou nas proteínas plasmáticas — podem ter conseqüências adversas disseminadas.

## ELEMENTOS CELULARES DO SANGUE

### Anatomia

#### A. Medula Óssea e Hematopoiese

Embora os elementos celulares maduros do sangue sejam muito diferentes uns dos outros, tanto na sua estrutura quanto na sua função, todas essas células desenvolvem-se a partir de uma população de células progenitoras comuns ou **células-tronco**, que residem na medula óssea. O processo de desenvolvimento, denominado **hematopoiese**, representa uma enorme tarefa metabólica para o corpo. São produzidas mais de 100 bilhões de células diariamente. Em conseqüência, a medula óssea constitui um dos órgãos mais ativos do corpo. No adulto, a maior parte da medula óssea ativa encontra-se nas vértebras, no esterno e nas costelas. Nas crianças, a medula óssea é mais ativa nos ossos longos.

A Fig. 6.1 mostra o processo de diferenciação da célula-tronco para eritrócitos, granulócitos, linfócitos, monócitos ou plaquetas maduros. Ainda não se estabeleceu exatamente quais os eventos iniciais que levam as células-tronco em divisão a seguir uma determinada via de desenvolvimento, porém muitos peptídios diferentes, denominados **citocinas**, estão claramente envolvidos nesse processo (Quadro 6.1); ver também o Cap. 3. Talvez devido à meia-vida muito mais curta dos leucócitos maduros na circulação, os precursores dos leucócitos são habitualmente mais numerosos do que os precursores eritróides na medula óssea, em uma relação de 3:1.

A **eritropoietina** é o principal hormônio que estimula a produção de **eritrócitos** (**eritropoiese**). Esse peptídio é produzido pelos rins e regula a produção dos eritrócitos através de um sistema de retroalimentação: quando os níveis sanguíneos de hemoglobina caem (**anemia**), o suprimento de oxigênio para os rins declina, e eles produzem então uma maior quantidade de eritropoietina, induzindo a produção de maior número de eritrócitos pela medula óssea. Quando ocorre elevação dos níveis de hemoglobina, o rim passa a produzir menos eritropoietina, e verifica-se a formação de menor número de eritrócitos na medula óssea.

A situação é mais complexa no caso dos leucócitos. As células mais comuns são constituídas pelos **granulócitos**, assim denominadas pela presença de grânulos em seu citoplasma. Entre os granulócitos, os neutrófilos são as células mais prevalentes e de maior importância na produção de inflamação. A produção dos granulócitos (**mielopoiese**) pode ser afetada por numerosas citocinas em diferentes estágios do desenvolvimento. A Fig. 6.1 mostra que a interleucina-3 (IL-3), o fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) e o fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) são as mais importantes. Todas essas três proteínas foram purificadas, a sua seqüência estabelecida e clonadas. Na atualidade, as duas últimas proteínas, isto é, G-CSF e GM-CSF, são produzidas comercialmente para fins terapêuticos. Ao contrário do G-CSF, o GM-CSF também estimula a maturação de uma linhagem diferente de leucócitos, a **linhagem de monócitos-macrófagos**. Essas células também fazem parte do sistema imune (p. ex., através da ingestão de bactérias estranhas) e podem residir na pele e em outros tecidos, não ficando restritas ao sangue. Sua função, juntamente com a das populações de linfócitos B e T, é discutida de modo mais pormenorizado no Cap. 3.

As **plaquetas** não são células, porém fragmentos de células multinucleadas maiores presentes na medula óssea, denominadas **megacariócitos**. As plaquetas são de suma importância para a coagulação normal do sangue. A produção de plaquetas também é estimulada por múltiplas citocinas, porém depende principalmente da ação da IL-3, IL-6 e IL-11 e da **trombopoietina**. Esse peptídio é produzido pelo fígado e pelo rim, provavelmente em uma taxa constante. Entretanto, a quantidade desse hormônio livre para interagir com os precursores plaquetários aumenta e diminui, provavelmente em conseqüência do metabolismo das plaquetas presentes no sangue. Por conseguinte, a **trombopoiese** é estimulada por uma baixa contagem de plaquetas.

A despeito de toda sua complexidade e atividade metabólica, a medula óssea é estreitamente regulada através da interação de várias citocinas. Em condições normais, apenas os elementos mais maduros de cada linhagem celular são liberados na circulação geral, demonstrando esse notável controle sobre o processo de desenvolvimento. Mecanismos complexos de retroalimentação negativa devem atuar para manter as quantidades circulantes de cada elemento celular nos níveis estáveis em que são encontrados.

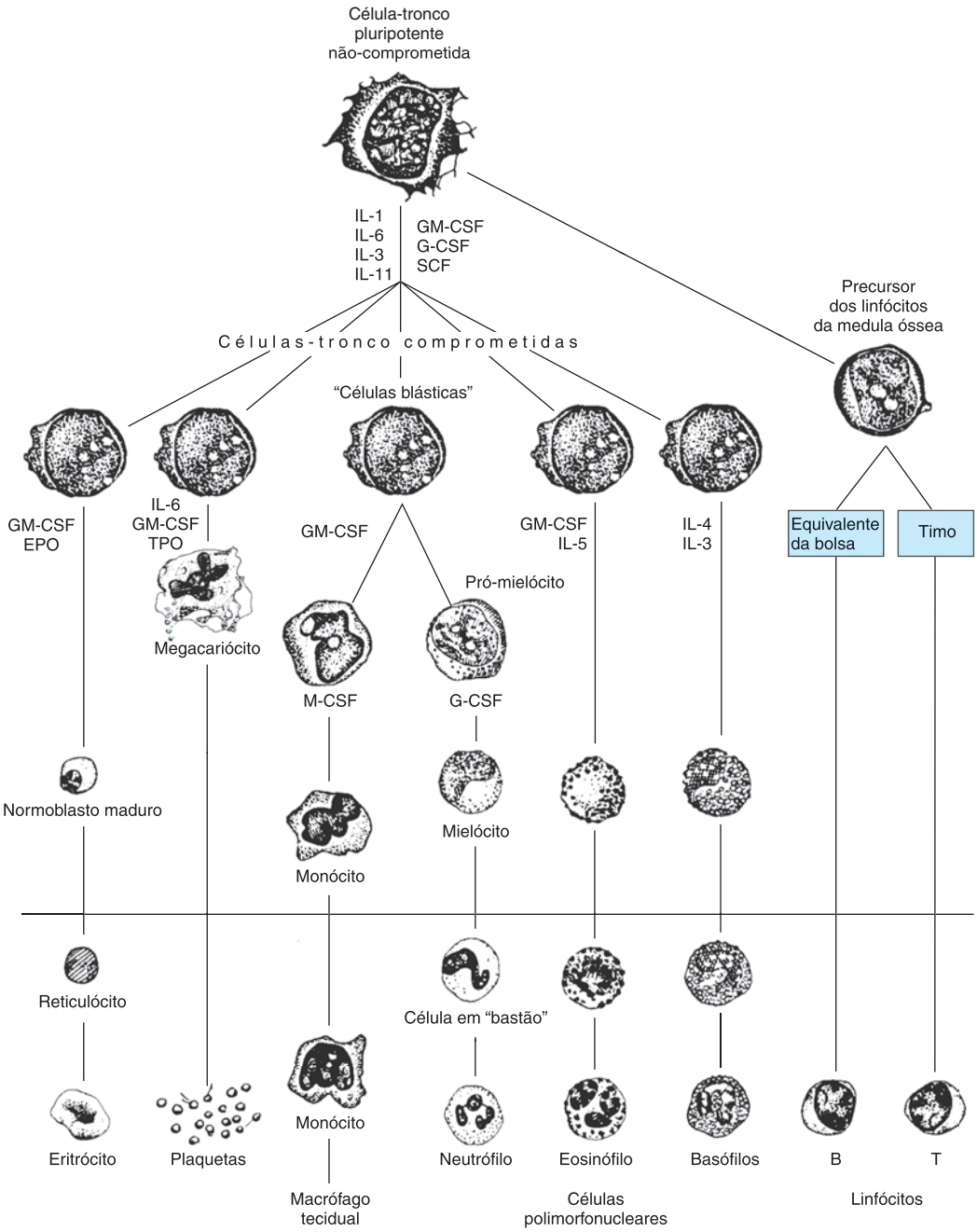



***Fig. 6.1*** Hematopoiese: desenvolvimento dos elementos celulares do sangue a partir de células-tronco da medula óssea. As células abaixo da linha horizontal são encontradas no sangue periférico normal. São mostradas as principais citocinas que estimulam a diferenciação de cada linhagem celular. (EPO, eritropoietina; TPO, trombopoietina; CSF, fatores de estimulação de colônias; G, granulócito; M, macrófago; IL, interleucina; SCF, fator de células-tronco.) Ver o Quadro 6.1 para mais detalhes. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

O exame do desenvolvimento das células sanguíneas é mais bem efetuado ao microscópio, utilizando o **esfregaço de sangue fino** (Fig. 6.2). Os modernos equipamentos técnicos, que são capazes de separar as células por meios ópticos de acordo com o seu tamanho e vários parâmetros de reflexão ópticos, fornecem informações importantes, particularmente em situações nas quais o número de células ultrapassa a sua faixa normal (Quadro 6.2). Entretanto, o exame microscópico do esfregaço sanguíneo, utilizando habitualmente a coloração de Wright, fornece informações adicionais uma vez detectada alguma anormalidade e deve ser sempre efetuado quando há suspeita de algum distúrbio hematológico em bases clínicas.

## Fisiologia

### A. Eritrócitos

Os eritrócitos maduros são células em forma de disco, bicôncavas, contendo hemoglobina, que atuam como componente transportador de oxigênio do sangue. Ao contrário da

***Quadro 6.1*** Citocinas que regulam a hematopoiese

| Citocina | Linhagens celulares estimuladas | Fonte da citocina |
|---|---|---|
| IL-1 | Eritrócito<br>Granulócito<br>Megacariócito<br>Monócito | Múltiplos tipos celulares |
| IL-3 | Eritrócito<br>Granulócito<br>Megacariócito<br>Monócito | Linfócitos T |
| IL-4 | Basófilo | Linfócitos T |
| IL-5 | Eosinófilo | Linfócitos T |
| IL-6 | Eritrócito<br>Granulócito<br>Megacariócito<br>Monócito | Células endoteliais<br>Fibroblastos<br>Macrófagos |
| IL-11 | Eritrócito<br>Granulócito<br>Megacariócito | Fibroblastos<br>Osteoblastos |
| Eritropoietina | Eritrócito | Rim<br>Células de Kupffer do fígado |
| SCF | Eritrócito<br>Granulócito<br>Megacariócito<br>Monócito | Múltiplos tipos celulares |
| G-CSF | Granulócito | Células endoteliais<br>Fibroblastos<br>Monócitos |
| GM-CSF | Eritrócito<br>Granulócito<br>Megacariócito | Células endoteliais<br>Fibroblastos<br>Monócitos<br>Linfócitos T |
| M-CSF | Monócito | Células endoteliais<br>Fibroblastos<br>Monócitos |
| Trombopoietina | Megacariócito | Fígado, rim |

IL, interleucina; CSF, fator de estimulação de colônias; G, granulócito; M, macrófago; SCF, fator de células-tronco.

maioria das outras células, os eritrócitos não possuem núcleos quando maduros; o núcleo é expulso durante a fase final de desenvolvimento do eritrócito. A presença de eritrócitos com núcleos no esfregaço de sangue periférico sugere a existência de um estado mórbido subjacente. Os eritrócitos normais têm um diâmetro de cerca de 8 μm, maior do que os menores capilares da circulação sanguínea. Entretanto, a forma bicôncava lhes confere uma flexibilidade suficiente para circular através dos pequenos capilares e fornecer oxigênio aos tecidos. Uma vez liberados pela medula óssea, os eritrócitos desempenham a sua função por cerca de 120 dias, quando são então removidos da circulação pelo baço.

No esfregaço sanguíneo típico (corado pelo método de Wright), os eritrócitos predominam no campo microscópico, e sua forma em disco bicôncavo lembra a de uma rosca. A célula apresenta uma borda externa mais espessa, de coloração vermelha, devido à hemoglobina presente, e uma área de palidez central, onde o disco é mais fino. Os eritrócitos jovens (reticulócitos) exibem uma tonalidade mais azul (basofílicos), visto que ainda contêm alguns ribossomos e mitocôndrias, que permanecem alguns dias após a expulsão do núcleo.

A hemoglobina é a substância mais importante no eritrócito. Essa proteína é, na verdade, um tetrâmero, com duas subunidades de α-proteína e duas subunidades de β-proteína (na hemoglobina normal do adulto, denominada hemoglobina A). Cada subunidade α ou β contém a porção de ligação de oxigênio do complexo: o **heme**. O heme é um composto cujo átomo de maior importância é o ferro; é esse átomo que, na realidade, liga-se ao oxigênio nos pulmões e o libera subseqüentemente nos tecidos. A presença de baixos níveis de hemoglobina no sangue, devido a uma variedade de causas (ver discussão adiante) provoca **anemia**, o distúrbio hematológico geral mais comum.

## B. Granulócitos-Neutrófilos, Eosinófilos e Basófilos

Os granulócitos constituem os leucócitos mais comuns; entre eles, os neutrófilos são os mais abundantes, seguidos dos eosinófilos e basófilos (Quadro 6.2). Em termos de desenvolvimento, todos os três tipos são semelhantes: quando amadurecem, os núcleos tornam-se mais convolutos e multilobulados, e

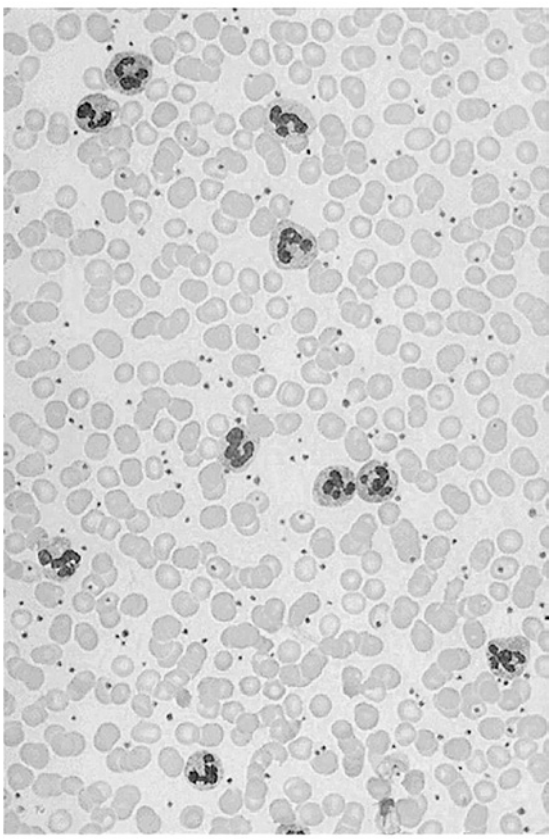


***Fig. 6.2*** Esfregaço sanguíneo fino normal, corado pelo método de Wright, examinado com pequeno aumento (ampliado 40 vezes). Os eritrócitos predominam e aparecem como discos finos com palidez central (ver o texto). As plaquetas são os numerosos e pequenos corpúsculos escuros. As células maiores com núcleos lobulados são neutrófilos maduros. Os linfócitos e monócitos não estão presentes neste esfregaço.

***Quadro 6.2*** Valores normais obtidos na contagem automática dos elementos figurados do sangue

| Elemento | Homem adulto | Mulher adulta |
|---|---|---|
| Hemoglobina | 14 a 18 g/dℓ | 12 a 16 g/dℓ |
| Hematócrito (porcentagem de sangue constituído de eritrócitos) | 42 a 50% | 37 a 47% |
| Contagem de eritrócitos | 4,6 a 6 × $10^6$/μℓ | 4,2 a 5,4 × $10^6$/μℓ |
| Volume corpuscular médio (VCM) | 80 a 100 fℓ | 80 a 100 fℓ |
| Contagem (total) de leucócitos | 4.000 a 11.000/μℓ | 4.000 a 11.000/μℓ |
| Neutrófilos | 2.500 a 7.500/μℓ | 2.500 a 7.500/μℓ |
| Linfócitos | 1.500 a 3.500/μℓ | 1.500 a 3.500/μℓ |
| Monócitos | 200 a 800/μℓ | 200 a 800/μℓ |
| Eosinófilos | 60 a 600/μℓ | 60 a 600/μℓ |
| Basófilos | < 100/μℓ | < 100/μℓ |
| Plaquetas | 150.000 a 400.000/μℓ | 150.000 a 400.000/μℓ |

o citoplasma torna-se repleto de grânulos. Esses grânulos contêm uma variedade de enzimas, prostaglandinas e mediadores da inflamação, com fatores específicos, dependendo de cada tipo celular. As células progenitoras imaturas de cada tipo de granulócito ("blastos") não podem ser diferenciadas no exame microscópico da medula óssea; todavia, sob a influência de diferentes citocinas, transformam-se em tipos celulares morfologicamente distintos.

Os **basófilos** contêm grânulos de cor azul ou púrpura muito escuros quando corados pelo método de Giemsa ou de Wright. Os grânulos dos basófilos são grandes e obscurecem habitualmente o núcleo, devido à sua densidade. Normalmente, os basófilos atuam nas reações de hipersensibilidade (conforme descrito no Cap. 3). Entretanto, pode ocorrer aumento no número desses elementos em doenças não-associadas à hipersensibilidade, como a leucemia mielógena crônica.

Os **eosinófilos** contêm grandes grânulos notavelmente "eosinofílicos" (que se coram de vermelho com a coloração de Wright ou de Giemsa). Os núcleos dos eosinófilos são habitualmente bilobulados. Normalmente, os eosinófilos atuam como parte da resposta inflamatória a parasitos demasiado grandes para serem fagocitados por células imunes individuais. Além disso, participam em algumas reações alérgicas.

Os **neutrófilos** contêm grânulos "neutrofílicos" (*i. e.*, nem eosinofílicos, nem basofílicos). Apesar de seu predomínio no sangue, sua principal função é, na realidade, observada nos tecidos. Devem abandonar o sangue, insinuando-se entre as células endoteliais da vasculatura, para atingir os locais de lesão ou de infecção. Seus grânulos contêm enzimas altamente ativas, como a **mieloperoxidase**, que, juntamente com os íons oxigênio de radicais livres produzidos por enzimas da membrana, como a nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato (NADPH) **oxidase**, matam bactérias ingeridas pelos neutrófilos através de endocitose ou fagocitose. Os neutrófilos constituem a "primeira linha de defesa" contra patógenos bacterianos, e a presença de baixas contagens dessas células (neutropenia) leva diretamente a uma alta incidência de infecções bacterianas significativas (ver discussão mais adiante). De todas as células produzidas pela medula óssea, os neutrófilos é que representam a maior fração. Sua meia-vida no sangue, que é de apenas 8 h, é muito mais curta que a de qualquer outro tipo celular. As evidências de sua importância e curta sobrevida são comumente observadas, visto que o exame do esfregaço sanguíneo de um paciente com infecção ativa ao microscópio pode revelar não apenas um aumento no número de neutrófilos multilobulados maduros (neutrofilia), como também um número aumentado de células menos maduras. Essas células mais imaturas, liberadas de um grande reservatório na medula óssea, são denominadas **formas em bastão** e possuem um núcleo característico em ferradura, que ainda não está totalmente lobulado. A ocorrência dessas células no sangue periférico é denominada **desvio para a esquerda** da linhagem de granulócitos.

## C. Outros Leucócitos: Monócitos e Linfócitos

Tanto os monócitos como os linfócitos originam-se de uma célula-tronco comum. Em virtude da ampla capacidade **pluripotencial** das células-tronco de se diferenciar nessas células, além de sua diferenciação nos granulócitos, eritrócitos e plaquetas, o transplante de medula óssea tornou-se uma opção terapêutica para distúrbios do sistema imune e neoplasias malignas. Os monócitos possuem um tempo de sobrevida muito longo, provavelmente de vários meses, porém permanecem apenas cerca de 3 dias na circulação. Residem principalmente nos tecidos e atuam como células imunes que ingerem (**fagocitam**) bactérias e, subseqüentemente, "apresentam" componentes dessas bactérias aos linfócitos, através de um processo que amplifica e aprimora ainda mais a resposta imune (Cap. 3). No exame do esfregaço sanguíneo, os monócitos são as maiores células observadas, com núcleos irregulares, mas não multilobulados, e citoplasma azul pálido, freqüentemente com vacúolos proeminentes.

Os precursores dos linfócitos abandonam precocemente a medula óssea e devem sofrer maturação extramedular (fora da medula óssea) para transformar-se em células imunes normalmente funcionantes no sangue ou no sistema linfático (Fig. 6.3). A sua função crucial, que consiste em reconhecer o "próprio do não-próprio" e em modular praticamente todos os aspectos da resposta imune, é descrita no Cap. 3. No exame microscópico do esfregaço sanguíneo, os linfócitos aparecem como células pequenas, ligeiramente maiores do que os eritrócitos, com núcleos escuros que praticamente ocupam toda a

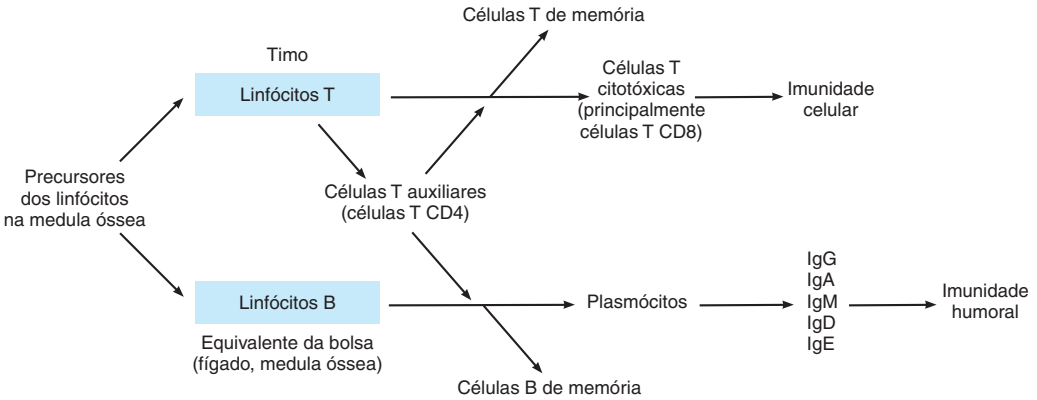



***Fig. 6.3*** **Desenvolvimento do sistema imune a partir da célula-tronco comum da medula óssea.** (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

célula, observando-se normalmente apenas uma fina margem de citoplasma azul claro. Os grânulos são escassos ou ausentes.

### D. Plaquetas

As plaquetas são os menores elementos figurados do sangue, com meia-vida de cerca de 4 dias. Trata-se de fragmentos de células multinucleadas maiores, que constituem os maiores componentes distintos da medula óssea (**megacariócitos**); entretanto, as plaquetas não possuem núcleo próprio. A maioria permanece na circulação; contudo, uma minoria considerável é retida no baço; esse fenômeno torna-se importante nos casos de redução imunologicamente mediada da contagem de plaquetas (**trombocitopenia**; ver discussão mais adiante).

As plaquetas são componentes integrais do sistema da coagulação. Suas membranas fornecem uma importante fonte de fosfolipídios, que são necessários para a função das proteínas do sistema da coagulação (Fig. 6.4), e contêm receptores importantes, que asseguram a sua fixação às células endoteliais (**aderência plaquetária**), de modo que possa haver formação de um **tampão plaquetário** em resposta à lesão dos vasos sanguíneos. Esse processo impede a perda de sangue após a ocorrência de traumatismo e limita a resposta da coagulação ao local de lesão, em vez de permitir que ela prossiga inapropriadamente.

O citoplasma das plaquetas também é importante para o desempenho de sua função, particularmente os **grânulos densos** e os **grânulos alfa intracelulares**. O fenômeno de ativação das plaquetas, também denominado "desgranulação", pode ser desencadeado pela exposição das plaquetas ao fator da coagulação sanguínea ativado, **trombina**, ao 5′-difosfato de adenosina (ADP) ou ao colágeno. Esta última reação é, provavelmente, a mais importante e ocorre quando o colágeno, normalmente presente na membrana basal abaixo da célula endotelial, é exposto ao sangue após uma lesão. A ativação das plaquetas também pode ser induzida pela exposição ao **fator de ativação das plaquetas (PAF)**, uma citocina fosfolipídica derivada dos neutrófilos.

Durante a ativação das plaquetas, os grânulos densos e os alfa liberam outros estimuladores da atividade plaquetária, como ADP, bem como diversas proteínas, como o fator plaquetário 4, que é importante na ativação e, possivelmente, na ligação às células endoteliais. É também importante em virtude de sua ligação ao anticoagulante terapêutico mais comumente utilizado, a heparina (ver discussão mais adiante). A última etapa na atividade das plaquetas é a sua agregação, em que elas aderem umas às outras, formando o tampão plaquetário. No exame do esfregaço sanguíneo, as plaquetas consistem em pequenos corpúsculos granulosos, de coloração azul ou púrpura, com forma irregular. Em situações em que o número de plaquetas aumenta em decorrência de um aumento da atividade medular, pode-se identificar pelo seu tamanho a presença de plaquetas mais imaturas: são muito maiores do que as normais.



AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Qual a relação entre os eritrócitos e os leucócitos na corrente sanguínea?*
2. *Qual o número de células produzidas diariamente pela medula óssea?*
3. *Quais os diferentes elementos figurados do sangue e como esses elementos e seus subtipos podem ser diferenciados?*

## FATORES DA COAGULAÇÃO E CASCATA DA COAGULAÇÃO

### Anatomia

O sistema da coagulação é notavelmente complexo tanto na sua estrutura quanto na sua função. Muitas proteínas estão envolvidas, produzidas por diferentes tipos de células do corpo, freqüentemente com formas tanto inativas quanto ativas, que são reguladas dentro de um equilíbrio aprimorado. O sistema da coagulação sofre ativação imediata quando ocorre perda de sangue, que precisa ser detida; todavia, em geral, a sua atividade restringe-se ao local de perda de sangue. Caso contrário, a coagulação poderia ocorrer por todo o sistema circulatório, constituindo uma situação incompatível com a vida.

O sistema da coagulação é constituído de dois componentes principais: as plaquetas (discutidas anteriormente) e os fatores da coagulação, que são proteínas plasmáticas. O resultado final da atividade dos fatores da coagulação é muito simples: a formação de um complexo de moléculas de **fibrina** de ligação cruzada e plaquetas, que interrompem a hemorragia após uma lesão.

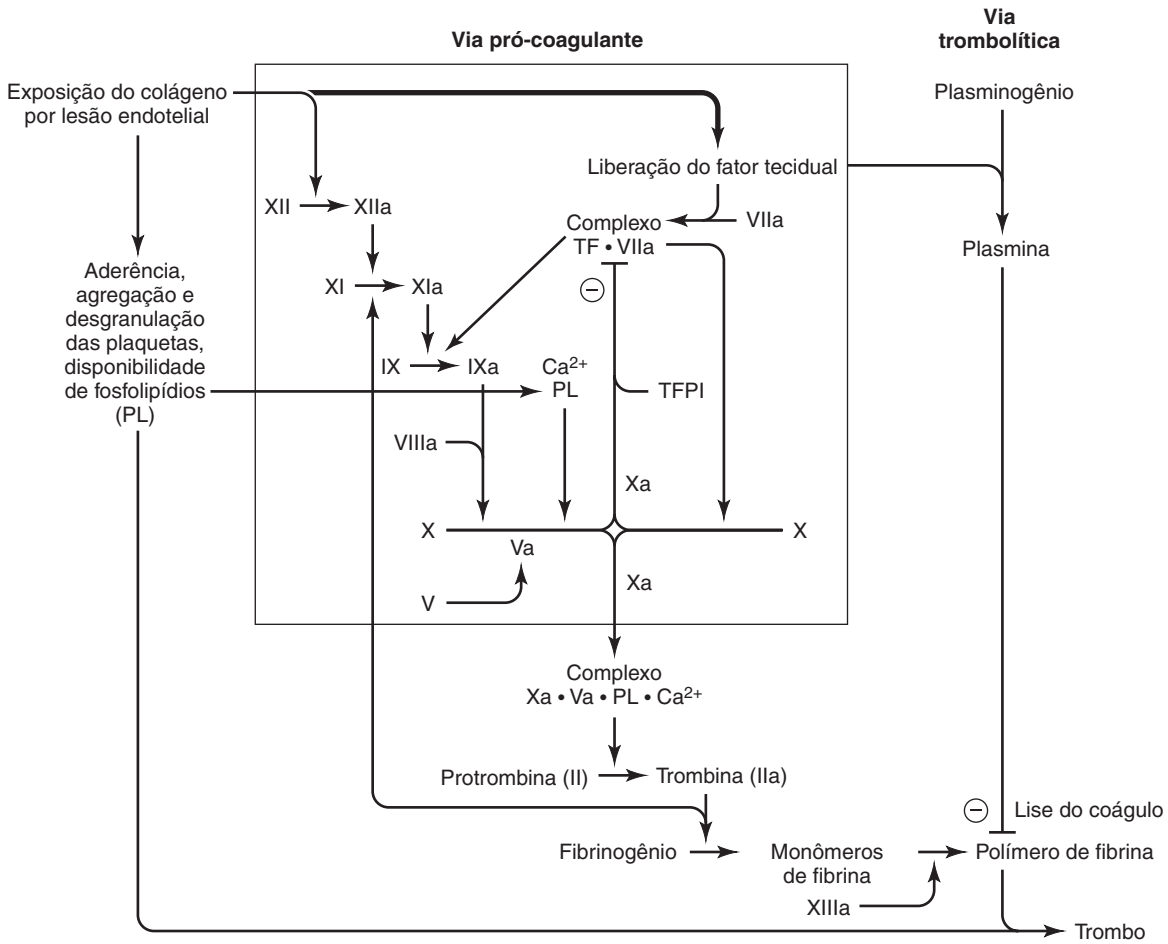



***Fig. 6.4*** Sistema da coagulação e sistema trombolítico, mostrando a atividade equilibrada entre eles.

Todavia, essa sofisticada **cascata da coagulação** possui diversos pontos de controle no transcurso desse evento (Fig. 6.4).

Em geral, os fatores da coagulação não circulam em suas formas ativas. A maioria consiste em enzimas (serina proteases), que permanecem em estado latente até que se tornem necessárias. Esse processo pode ser efetuado por outras enzimas disponíveis (as outras proteases na cascata) que podem clivar os fatores inativos em formas ativas. Presumivelmente, as numerosas interações na cascata asseguram um pequeno aumento na atividade de duas enzimas-chave iniciais, os fatores VII e XI, com conseqüente amplificação. Isso resulta, no momento oportuno, em uma alteração na disponibilidade de trombina, que cliva o fibrinogênio, produzindo fibrina para a formação do coágulo. Todos os fatores são escritos em números romanos, e as formas inativas estão indicadas sem letra (p. ex., fator II, também conhecido como protrombina). As formas ativadas dos fatores estão indicadas pela letra "a" (p. ex., fator IIa, também conhecido como trombina).

Os fatores da coagulação são, em sua maioria, sintetizados pelo fígado, enquanto o fator XIII deriva das plaquetas, e o fator VIII é produzido pelas células endoteliais. Os fatores II, VII, IX e X são fatores da coagulação particularmente importantes (Quadro 6.3), visto que todos dependem da enzima hepática γ-carboxilase. A γ-carboxilase depende da vitamina K, e o anticoagulante oral, **varfarina**, atua interferindo na atividade dessa vitamina. Duas das proteínas anticoagulantes, a proteína S e a proteína C (ver discussão mais adiante), também dependem da vitamina K.

## Fisiologia

A cascata da coagulação, esquematizada na Fig. 6.4, consiste em uma interação regulada e altamente complexa de proteínas. A etapa crítica de todo o processo, da qual depende o equilíbrio pró-coagulante e anticoagulante, é a ativação do fator X em fator Xa. O fator Xa forma um complexo com o fator Va e o cálcio, e é nessa etapa também que os fosfolipídios (PL) das membranas plaquetárias passam a atuar, ajudando a assegurar o prosseguimento da coagulação no local apropriado da circulação onde há necessidade de um coágulo, isto é, no tampão plaquetário. Esse complexo Xa-Va-$Ca^{2+}$-PL, a protrombinase, converte a protrombina em trombina e tem a capacidade de converter múltiplas moléculas por complexo. Não é o resultado de uma simples ligação, mas da clivagem proteolítica da protrombina, e o complexo pode atuar sobre outras moléculas de protrombina de localização próxima. Esse mecanismo proporciona uma maior amplificação de um sistema construído em múltiplos níveis de amplificação.

A trombina também é uma serina protease. Ela cliva o fibrinogênio, uma proteína plasmática ubíqua, em monômeros de fibrina, que consistem em pequenas moléculas insolúveis e que sofrem polimerização, formando a **fibrina** complexa. Subseqüentemente, esse conglomerado pode ser solidificado por ligações químicas cruzadas catalisadas pelo fator XIIIa, que é formado a partir do fator XIII pela atividade proteolítica da trombina.

***Quadro 6.3*** Fatores de coagulação do plasma

| Nome | Fonte de produção |
|---|---|
| **Fatores pró-coagulantes** | |
| Fator I (fibrinogênio) | Fígado |
| Fator II (protrombina) | Fígado |
| Fator III (tromboplastina tecidual) | Tecidual |
| Fator IV (cálcio) | … |
| Fator V (pró-acelerina) | Fígado |
| Fator VI (obsoleto = fator Va) | … |
| Fator VII (pró-convertina) | Fígado |
| Fator VIII (fator anti-hemofílico) | Células endoteliais |
| Fator IX (fator de Christmas) | Fígado |
| Fator X (fator de Stuart-Prower) | Fígado |
| Fator XI (antecedente tromboplastina do plasma) | Fígado |
| Fator XII (fator de Hageman) | Fígado |
| Fator XIII (fator estabilizador da fibrina) | Plaquetas |
| **Fatores anticoagulantes** | |
| Antitrombina III | Fígado |
| Proteína C | Fígado |
| Proteína S | Fígado |
| Plasminogênio | Fígado |
| Inibidor da via do fator tecidual | Células endoteliais |

O controle estrito da atividade do fator X começa imediatamente com o início da coagulação. O fator tecidual, também denominado **tromboplastina**, é uma proteína rica em lipídio liberada em caso de lesão tecidual. Ativa diretamente o fator VII e, complexada com o fator VIIa, ativa subseqüentemente tanto o fator IX quanto o X. Entretanto, o fator Xa liga-se a outra proteína plasmática (ligada a lipídios), denominada inibidor da via do fator tecidual (TFPI). O TFPI não apenas inibe a atividade posterior do próprio fator IX, mas também a combinação do fator Xa com TFPI inibe acentuadamente o fator VIIa. A atividade da protrombinase distalmente só pode ser mantida se a lesão inicial continuar gerando o fator IXa (e VIIIa) em quantidade suficiente para ativar mais fator X. A via alternativa de produção do fator IXa é a conversão do fator XI em XIa, o resultado da ativação da protease fator XII pelo cininogênio de alto peso molecular (o precursor do peptídio vasoativo, bradicinina) e calicreína (uma enzima) na presença de colágeno. Em geral, o colágeno exposto resulta de lesão vascular e leva à aderência e agregação plaquetárias (ver anteriormente). O fator XI também pode ser ativado pela trombina em uma etapa diferente de retroalimentação positiva.

O fator IXa necessita de mais um colaborador para ativar o fator X: o fator VIII, normalmente complexado com o **fator de von Willebrand (vWF)**, a proteína que assegura a aderência das plaquetas às células endoteliais. O fator VIII é ativado pela sua liberação do vWF. Os fatores VIIIa e IXa, na presença de fosfolipídios (novamente, em geral a partir das plaquetas) e do cálcio, ativam o fator X.

Dois sistemas anticoagulantes complexos também ajudam a controlar a coagulação. O primeiro é o **sistema trombolítico**, que está principalmente envolvido na dissolução de coágulos já formados. Neste sistema, a **plasmina**, uma protease sérica, cliva fibrina, resultando na degradação do coágulo e na formação de produtos de degradação da fibrina, que inibem a trombina. Para completar essa alça de retroalimentação, a plasmina é formada a partir de sua própria proteína precursora inativa, o **plasminogênio**, pela trombina. O plasminogênio também pode ser clivado pelo **ativador do plasminogênio tecidual (t-PA)** para formar plasmina; na atualidade, o t-PA e as proteínas relacionadas são utilizados clinicamente, injetados IV ou intra-arterial, para degradar coágulos que se formam nas artérias coronárias, causando o ataque cardíaco, e nas artérias cerebrais, causando o acidente vascular encefálico.

O segundo sistema anticoagulante caracteriza-se por um grupo de inibidores dos fatores da coagulação. Este sistema é constituído pela antitrombina III, proteína S e proteína C (ver discussão mais adiante). A antitrombina III é um inibidor de protease, que fisicamente bloqueia a ação das serinas proteases na cascata. Sua atividade é ampliada em até 2.000 vezes pela heparina. A proteína C, que é ativada pela trombina, cliva o fator Va em uma forma inativa, de modo que o complexo da protrombinase é incapaz de clivar a protrombina em trombina. A proteína C exige a presença da proteína S como co-fator. Este complexo também inativa o fator VIIIa.

## TESTES LABORATORIAIS PARA O PROCESSO DE COAGULAÇÃO

Dispõe-se de ensaios para determinar tanto o nível absoluto quanto a atividade de cada um dos fatores da coagulação; entretanto, na prática, são utilizados dois testes *in vitro* comuns da função de coagulação, ambos descritos como "segundos necessários para a formação de um coágulo": o tempo de protrombina (PT) e o tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT). Ambos os testes são planejados de tal modo que os resultados estarão prolongados além de sua faixa normal em diferentes estados patológicos; entretanto, a presença de alterações significativas na via da coagulação leva, inevitavelmente, a alterações em ambos os testes, devido às múltiplas interações dos fatores envolvidos.

O PT é o teste clinicamente utilizado para monitorar os efeitos da varfarina. Como os níveis de todos os fatores dependentes de vitamina K são reduzidos pela varfarina, o aPTT também irá se tornar anormal com a administração de doses suficientemente altas; entretanto, como o fator VII é o que possui meia-vida mais curta entre esses fatores, seu nível será o primeiro a cair. Em virtude de sua função crítica no processo da coagulação, a trombina é o principal fator cuja atividade deve ser reduzida para atingir e manter uma anticoagulação terapêutica. O aPTT prolonga-se mais facilmente na presença de níveis reduzidos de atividade do fator VIII ou do fator IX, independentemente da presença desses fatores em baixas concentrações ou em concentrações normais; todavia, são ativamente inibidos por outras moléculas. O aPTT também é muito sensível à presença de heparina ligada à antitrombina III e, portanto, é utilizado para monitorar os efeitos anticoagulantes da heparina não-fracionada. As heparinas de baixo peso molecular (um subgrupo purificado específico da heparina não-fracionada) em combinação com a antitrombina III inibem preferencialmente o fator Xa. Nas doses de heparinas de baixo peso molecular que são habitualmente administradas para prevenção ou tratamento da trombose, não haverá prolongamento do aPTT (pelo menos não dentro da "faixa terapêutica" habitual para a heparina não-fracionada), apesar das evidências de anticoagulação eficaz quando a atividade do fator Xa é medida diretamente.

## AUTO-AVALIAÇÃO

4. *Citar os fatores da coagulação que dependem da vitamina K e o órgão onde são sintetizados.*
5. *As vias da coagulação extrínseca e intrínseca convergem com a ativação de um fator da coagulação. Qual é esse fator?*
6. *Descrever os dois sistemas anticoagulantes que participam na homeostasia da coagulação.*

# DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS: CONSIDERAÇÕES GERAIS

## DISTÚRBIOS DOS ELEMENTOS FIGURADOS

Os distúrbios dos eritrócitos, dos leucócitos e das plaquetas são discutidos separadamente, devido à anormalidade predominante de um desses elementos nos testes laboratoriais. Entretanto, em virtude da natureza clonal da hematopoiese, muitos distúrbios afetam todos os elementos figurados do sangue. Isso talvez seja mais bem demonstrado na fase de "crise blástica" da leucemia mielógena crônica, em que é possível constatar que a maioria das células tanto mielóides quanto linfóides no sangue expressa um rearranjo gênico idêntico, denominado *bcr-abl* ou cromossomo Filadélfia, que surge em uma única célula progenitora anormal.

### 1. Distúrbios dos eritrócitos

Existem numerosas anormalidades dos eritrócitos, porém as principais são representadas por uma variedade de anemias. A **anemia** é definida pela presença de uma concentração anormalmente baixa de hemoglobina no sangue. Existem vários métodos de classificação, porém os sistemas prevalecentes baseiam-se no tamanho e na forma dos eritrócitos.

No indivíduo normal, os eritrócitos possuem tamanho e forma uniformes e as contagens hematológicas automáticas revelam um volume corpuscular médio (VCM) próximo a 90 fl, que é o volume estimado de uma única célula. Em geral, os sistemas automáticos registram anormalidades dos eritrócitos como alterações na concentração de hemoglobina, no número de eritrócitos e no VCM. As células pequenas (com baixo VCM) são denominadas **microcíticas**, enquanto as células maiores do que o normal são denominadas **macrocíticas**. A não-uniformidade relativa da morfologia da célula (**pecilocitose**) ou de seu tamanho (**anisocitose**) pode ajudar ainda mais na subclassificação dos distúrbios eritrocitários.

A classificação morfológica das anemias é apresentada no Quadro 6.4 e na Fig. 6.5. Em geral, as anemias microcíticas são causadas por anormalidades na produção de hemoglobina, seja no número de moléculas de hemoglobina por célula ou no tipo de moléculas de hemoglobina (**hemoglobinopatias**). A **anemia ferropriva**, que ocorre em conseqüência da perda crônica de sangue, e as **talassemias** são exemplos de anemias microcíticas.

As anemias macrocíticas refletem uma maturação anormal ou uma maior fração de eritrócitos grandes e imaturos (reticulócitos). Quando os eritrócitos em maturação são muito imaturos ou grandes para a quantidade de hemoglobina presente no citoplasma, a anemia macrocítica é denominada **megaloblástica**. Essas anemias são com mais freqüência causadas por deficiências de vitaminas (vitamina $B_{12}$ ou ácido fólico) ou por fármacos que interferem na síntese do DNA. A maturação anormal também pode ser devida a uma proliferação clonal na medula óssea, produzindo estados pré-leucêmicos, denominados **síndromes mielodisplásicas**.

As anemias normocíticas podem ser devidas a múltiplas causas: redução do número de precursores eritróides na medula óssea (insuficiência primária, denominada anemia aplásica, substituição dos elementos medulares por câncer, certas infecções virais ou inibição auto-imune, denominada **aplasia eritróide pura**), baixos níveis de eritropoietina (em conseqüência de insuficiência renal crônica) ou doenças inflamatórias crônicas, que afetam a disponibilidade de ferro na medula óssea. Outras anemias normocíticas podem ser secundárias a uma redução do tempo de sobrevida das células produzidas. Entre os exemplos desse fenômeno estão a perda aguda de sangue; as **anemias hemolíticas auto-imunes**, caracterizadas pela presença de anticorpos ou complemento que se ligam aos eritrócitos, causando a sua destruição; a **anemia falciforme**, em que ocorre polimerização de uma hemoglobina anormal, obliterando a resiliência habitual do eritrócito; e a **esferocitose hereditária** ou a **eliptocitose hereditária**, em que defeitos na membrana do eritrócito afetam a sua capacidade de passar através da microcirculação capilar.

As anemias são muito comuns. Em contraste, a elevação da concentração de hemoglobina, denominada **eritrocitose**, é incomum. Podem ocorrer elevações da concentração de hemoglobina como fenômeno secundário, devido a níveis aumentados de eritropoietina, como aqueles observados em fumantes ou pessoas que residem em grandes altitudes (cujos baixos níveis de oxigênio no sangue estimulam a produção de eritropoietina). Alguns tumores, particularmente os tumores renais, também podem sintetizar esse hormônio. A **policitemia** primária é uma anormalidade da própria medula óssea. Essa síndrome mieloproliferativa leva a um aumento da massa eritrocitária e a baixos níveis conseqüentes de eritropoietina através do mecanismo de retroalimentação negativa discutido anteriormente.

**Quadro 6.4** Classificação morfológica e causas comuns de anemia

| Tipo | VCM | Causas comuns |
|---|---|---|
| Macrocítica | Aumentado | Deficiência de ácido fólico<br>Deficiência de vitamina $B_{12}$<br>Hepatopatia<br>Alcool<br>Hipotireoidismo<br>Fármacos (sulfonamidas, zidovudina, agentes antineoplásicos)<br>Síndromes mielodisplásicas |
| Microcítica | Diminuído | Deficiência de ferro<br>Talassemia |
| Normocítica | Normal | Anemia aplásica<br>Anemia de doenças crônicas<br>Insuficiência renal crônica<br>Anemia hemolítica<br>Esferocitose |

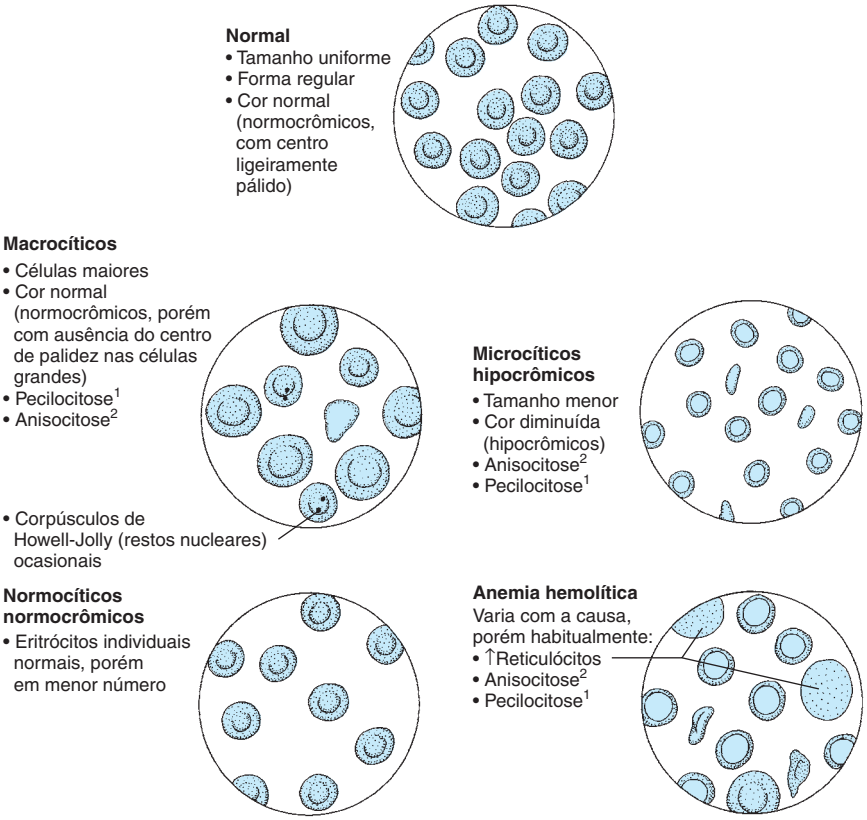



***Fig. 6.5*** Aspecto dos eritrócitos no esfregaço sanguíneo nos diferentes tipos morfológicos de anemias. (1, Pecilocitose [variação na forma]; 2, anisocitose [variação no tamanho]). (Modificado e reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3ª ed., originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1998 The McGraw-Hill Companies, Inc.)

## 2. Distúrbios dos leucócitos

As anormalidades no número de leucócitos ocorrem comumente (Quadro 6.5), enquanto as anormalidades de sua função são raras. A transformação neoplásica na forma de leucemia (granulócitos e monócitos) ou de linfoma (linfócitos) é bastante comum. As leucemias são discutidas no Cap. 5.

As alterações na contagem de neutrófilos constituem a anormalidade mais freqüente dos leucócitos detectada na contagem automática. O número aumentado de neutrófilos (**leucocitose**) sugere a presença de infecção aguda ou crônica ou de inflamação, mas também pode ser um sinal de muitas afecções. Essas afecções incluem o estresse, visto que os corticosteróides supra-renais causam **desmarginação** dos neutrófilos dos vasos sanguíneos.

Pode-se observar um número diminuído de neutrófilos (**neutropenia**) na infecção maciça e em doenças benignas, como a **neutropenia cíclica** (ver adiante); todavia, pode-se observar também uma contagem reduzida quando a medula óssea é infiltrada por tumor ou acometida pelas síndromes mielodisplásicas. Muitos fármacos também podem suprimir diretamente a produção da medula óssea, e, como os neutrófilos são os que apresentam meia-vida mais curta no sangue circulante, em comparação com todas as outras células produzidas pela medula óssea, o seu número pode cair rapidamente.

O número de linfócitos pode variar de modo considerável (Quadro 6.6). Tipicamente as contagens de linfócitos estão elevadas nas infecções virais, como a mononucleose infecciosa. Entretanto, as elevações persistentes sugerem neoplasias malignas, em particular **leucemia linfocítica crônica**, que pode não causar nenhum sintoma e ser incidentalmente descoberta em uma contagem hematológica de rotina.

A diminuição das contagens de linfócitos (**linfopenia**) constitui uma complicação comum da terapia com corticosteróides, porém é objeto de maior preocupação nos estados de imunodeficiência; o HIV infecta diretamente os linfócitos, e a probabilidade de infecções oportunistas aumenta com o declínio das contagens de linfócitos, resultando no desenvolvimento da AIDS.

## 3. Distúrbios das plaquetas

As anormalidades no número de plaquetas são bastante comuns, particularmente as contagens baixas (**trombocitopenia**). As causas estão listadas no Quadro 6.7. Ocorre produção diminuída de plaquetas quando a medula óssea é acometida por uma variedade de doenças, ou quando ocorre comprometimento da produção de trombopoietina pelo fígado, como na cirrose. A destruição aumentada de plaquetas é muito mais prevalente. Três mecanismos gerais estão envolvidos. Como as plaquetas normalmente residem em número significativo no baço, qualquer aumento no tamanho ou na atividade do baço (**hiperesplenismo**) leva a uma redução das contagens plaquetárias. O consumo de plaquetas devido ao processo ativo de coagulação também diminui as contagens. Todavia, com mais

***Quadro 6.5*** Causas das contagens anormais de neutrófilos

**Neutrofilia**
- *Aumento da atividade da medula óssea*
  - Infecções bacterianas
  - Inflamação aguda
  - Leucemia e distúrbios mieloproliferativos
- *Liberação do reservatório medular*
  - Estresse (catecolaminas)
  - Corticosteróides
  - Exposição à endotoxina
- *Defeito da marginação no sangue*
  - Infecções bacterianas
  - Hipoxemia
  - Estresse (catecolaminas)
  - Corticosteróides
  - Exercício físico

**Neutropenia**
- *Diminuição da atividade da medula óssea*
  - Fármacos (agentes antineoplásicos, antibióticos, ouro, certos diuréticos, agentes antitireoidianos, anti-histamínicos, antipsicóticos)
  - Exposição à irradiação
  - Anemia megaloblástica
  - Neutropenia cíclica
  - Neutropenia de Kostmann (infantil)
  - Anemias aplásicas
  - Síndromes mielodisplásicas
  - Substituição da medula por tumor
- *Diminuição da sobrevida dos neutrófilos*
  - Sepse
  - Infecção viral ou riquetsiose
  - Destruição imune associada a fármacos
  - Destruição imune associada a auto-anticorpos (lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Felty)
  - Hiperesplenismo

***Quadro 6.6*** Causas das contagens anormais de linfócitos

**Linfocitose**
- Predomínio de linfócitos atípicos, de tamanho médio a grande
  - Infecções virais (mononucleose, caxumba, sarampo, hepatite, rubéola)
  - Respostas imunes ativas, particularmente em crianças
  - Toxoplasmose
  - Linfoma com células circulantes
  - Leucemia linfocítica crônica
- Predomínio de linfócitos maduros e pequenos
  - Infecções crônicas (tuberculose)
  - Doença auto-imune (miastenia *gravis*)
  - Doenças metabólicas (doença de Addison)
  - Linfoma com células circulantes
  - Leucemia linfocítica crônica
- Predomínio de células imaturas
  - Leucemia linfocítica aguda
  - Linfoma linfoblástico

**Linfopenia**
- Estados de imunodeficiência (AIDS)
- Terapia com corticosteróides
- Drogas tóxicas
- Síndrome de Cushing

***Quadro 6.7*** Causas das anormalidades plaquetárias

**Trombocitose**
- Distúrbios mieloproliferativos, particularmente trombocitemia essencial
- Pós-esplenectomia
- Reativa (pós-cirúrgica, pós-hemorrágica, anemias)
- Distúrbios inflamatórios
- Neoplasias malignas

**Trombocitopenia**
- *Diminuição na produção*
  - Anemia aplásica
  - Infiltração medular
  - Deficiência de vitamina $B_{12}$ e de folato
  - Radiação
  - Hereditária
  - Cirrose (baixos níveis de trombopoietina)
- *Diminuição da sobrevida*
  - Imunologicamente mediada (idiopática, lúpus eritematoso sistêmico, induzida por fármacos, neonatal devido à IgG materna)
  - Hiperesplenismo
  - Coagulação intravascular disseminada
  - Púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica
  - Próteses valvares

***Distúrbios qualitativos das plaquetas***
- *Hereditários*
  - Síndrome de Bernard-Soulier (defeito de aderência)
  - Trombastenia de Glanzmann (defeito da agregação)
  - Doença do reservatório de armazenamento (defeito dos grânulos)
  - Doença de von Willebrand
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich
- *Adquiridos*
  - Uremia
  - Disproteinemias
  - Doença hepática crônica
  - Induzidos por fármacos (particularmente ácido acetilsalicílico)

freqüência, ocorre consumo imunologicamente mediado, causado por fármacos ou por auto-anticorpos. Esses últimos estão habitualmente dirigidos contra o antígeno de membrana da plaqueta, gpIIb/IIIa.

Os distúrbios plaquetários funcionais são comuns, especialmente os adquiridos em decorrência de uremia (insuficiência renal) ou do uso de ácido acetilsalicílico, que inibe a enzima plaquetária ciclooxigenase e que diminui a agregação plaquetária. As anormalidades hereditárias não são habituais, com exceção da **doença de von Willebrand**, que resulta da ausência do fator de von Willebrand, a proteína transportadora do fator VIII. Esse fator também atua como fonte entre as plaquetas e o endotélio e, portanto, é de suma importância na formação do tampão plaquetário na cascata da coagulação.

As elevações das contagens plaquetárias acima do normal (**trombocitose**) são relativamente comuns e têm tendência particular a ocorrer na recuperação da anemia ferropriva com a repleção de ferro. Nos distúrbios mieloproliferativos, como a policitemia, as contagens de plaquetas estão freqüentemente elevadas. Na **trombocitemia essencial**, as contagens plaquetárias podem ultrapassar 1.000.000/$\mu\ell$.

## DISTÚRBIOS DOS FATORES DA COAGULAÇÃO

Os distúrbios mais importantes dos fatores da coagulação são mais quantitativos do que qualitativos e, em geral, são mais

***Quadro 6.8*** Deficiências dos fatores de coagulação

| Fator | Doença | Padrão de herança | Freqüência | Gravidade da doença |
|---|---|---|---|---|
| Fibrinogênio | Afibrinogenemia<br>Disfibrinogenemia | Autossômica recessiva<br>Autossômica dominante | Rara<br>Rara | Variável<br>Variável |
| Fator V | Para-hemofilia | Autossômica recessiva | Muito rara | Moderada a grave |
| Fator VII | | Autossômica recessiva | Muito rara | Moderada a grave |
| Fator VIII | Hemofilia A | Recessiva ligada ao X | Comum | Leve a grave |
| vWF | Doença de von Willebrand | Autossômica dominante | Comum | Leve a moderada |
| Fator IX | Hemofilia B | Recessiva ligada ao X | Incomum | Leve a grave |
| Fator X | | Autossômica recessiva | Rara | Variável |
| Fator XI | Síndrome de Rosenthal | Autossômica recessiva | Incomum | Leve |
| Fator XII | Traço Hageman | Autossômica recessiva ou dominante | Rara | Assintomática |
| Fator XIII | | Autossômica recessiva | Rara | Grave |

hereditários do que adquiridos (Quadro 6.8). As exceções a essa regra são os **fatores inibidores adquiridos**, que são anticorpos que se ligam a um dos fatores de coagulação, mais freqüentemente ao fator VIII. Esses inibidores podem ou não causar problemas hemorrágicos clínicos, porém o seu tratamento pode ser extremamente difícil. Os distúrbios quantitativos que mais comumente causam hemorragia são a **hemofilia A** (deficiência do fator VIII) e a **hemofilia B** (deficiência do fator IX). Ambas são transmitidas como caráter recessivo ligado ao cromossomo X, e os indivíduos do sexo masculino afetados apresentam níveis muito baixos de fator VIII ou IX. Não se sabe ao certo por que todos os indivíduos do sexo masculino acometidos não apresentam uma ausência completa de atividade do fator VIII ou IX. A hemofilia A é mais comum, com prevalência de 1:10.000 indivíduos do sexo masculino no mundo inteiro. Ambos os distúrbios produzem sangramento pós-traumático espontâneo e excessivo, particularmente nas articulações e nos músculos. Os indivíduos do sexo feminino com o traço apresentam 50% da quantidade normal de um desses fatores e não têm tendência a apresentar qualquer problema hemorrágico; em geral, é necessária apenas metade da quantidade normal da maioria dos fatores de coagulação para que ocorra coagulação normal. Em geral, o teste do aPTT torna-se anormal quando as atividades dos fatores VIII ou IX declinam abaixo de 50% do normal.

A deficiência de vitamina K também leva a um declínio quantitativo nos níveis dos fatores II, VII, IX e X e das proteínas C e S; pode ocorrer prolongamento do tempo de protrombina.

Ocorrem também anormalidades hereditárias quantitativas dos sistemas de anticoagulação. A deficiência de proteína S, de proteína C e de antitrombina III são observadas e levam a problemas de coagulação anormal, conforme discutido na próxima seção.

Por fim, é necessário incluir a **coagulopatia de consumo** ou a **coagulação intravascular disseminada (CID)**. Em geral, essa afecção é causada por infecção maciça, leucemias ou linfomas específicos, ou hemorragia maciça. Na CID, os fatores de coagulação sofrem depleção. Com freqüência, observa-se a ativação simultânea do sistema fibrinolítico, podendo ocorrer sangramento descontrolado em todo o sistema circulatório. O PT e o aPTT estão habitualmente anormais.

### AUTO-AVALIAÇÃO

*7. Definir a anemia e citar três causas para a anemia macrocítica e a anemia microcítica.*
*8. Citar algumas explicações para uma contagem de leucócitos consideravelmente aumentada ou diminuída em relação à faixa normal.*
*9. Quais os três mecanismos gerais da trombocitopenia?*
*10. Qual a natureza dos defeitos na hemofilia A e B?*

## FISIOPATOLOGIA DE DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS ESPECÍFICOS

## DISTÚRBIOS DOS ERITRÓCITOS

### *1. Anemia ferropriva*

#### Etiologia

A anemia ferropriva é a forma mais comum de anemia. Embora em muitos países em desenvolvimento possa ocorrer deficiência de ferro na dieta, a principal causa observada nos países desenvolvidos consiste na perda de ferro, quase sempre através da perda de sangue pelo trato GI ou geniturinário.

Devido à perda recorrente de sangue menstrual, as mulheres na pré-menopausa representam a população com maior incidência de deficiência de ferro. A incidência nesse grupo é ainda mais elevada, devido às perdas de ferro que ocorrem durante a gravidez, visto que o feto em desenvolvimento extrai eficientemente o ferro materno para uso na sua própria hematopoiese. Nos homens ou nas mulheres após a menopausa com deficiência de ferro, o sangramento GI constitui habitualmente a causa da deficiência. Neste caso, a perda de sangue pode ser produzida por afecções relativamente benignas, como úlcera péptica, malformações arteriovenosas ou angiodisplasia (pequenas

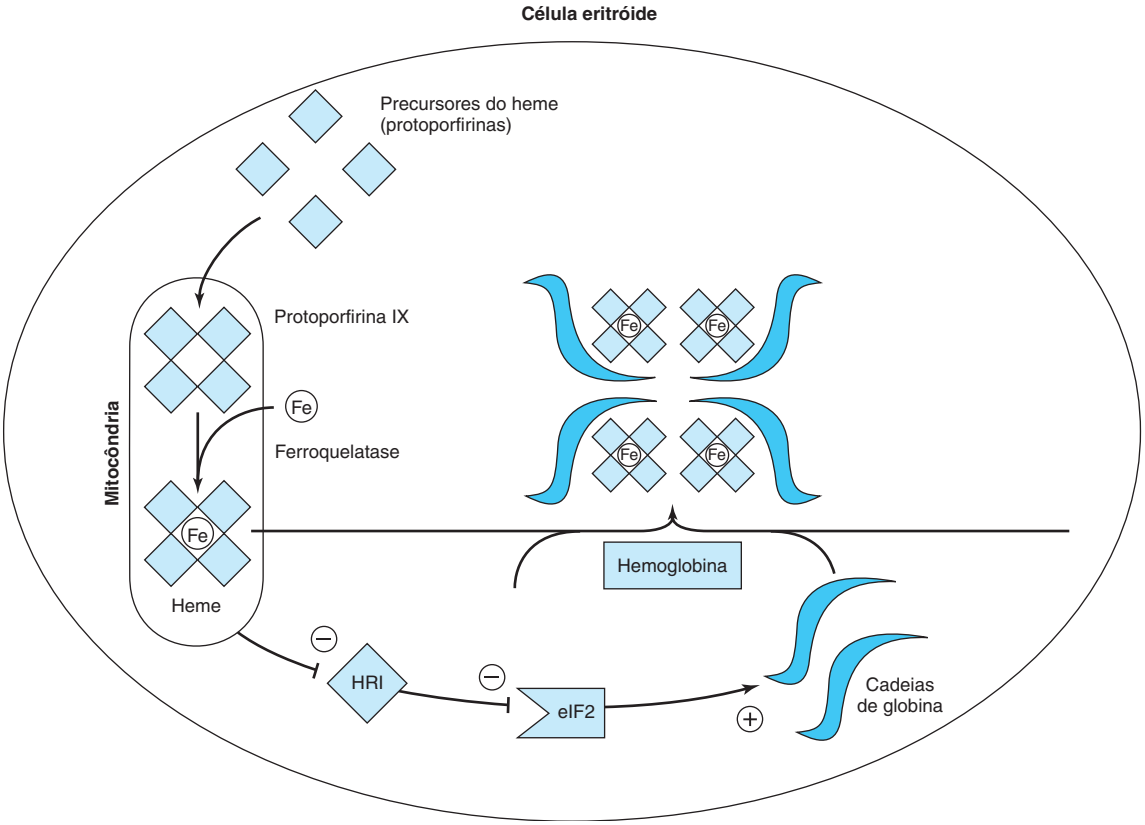



***Fig. 6.6*** Síntese do heme, ressaltando o papel do ferro e a inserção do heme nas cadeias individuais de globina para a produção de hemoglobina, bem como o papel do inibidor de tradução regulado por heme (HRI) da síntese de globinas. As concentrações normais de heme mantêm a atividade do HRI baixa, preservando a síntese normal de globinas.

anormalidades vasculares ao longo das paredes intestinais). As causas mais graves incluem doença intestinal inflamatória ou a neoplasia. É imperativo proceder a uma investigação endoscópica para excluir a possibilidade de neoplasia maligna em pacientes sem causa conhecida de deficiência de ferro.

Existem outras causas menos freqüentes dessa deficiência, porém quase todas estão relacionadas com a perda de sangue: os distúrbios hemorrágicos, a hemoptise e a hemoglobinúria constituem as principais possibilidades.

## Patogenia

As reservas corporais de ferro são, em geral, suficientes para um suprimento durante vários anos; entretanto, existe uma constante perda de ferro nos indivíduos sadios, de modo que o equilíbrio do ferro depende de uma ingestão e absorção adequadas. O ferro é encontrado predominantemente na hemoglobina e armazenado na maioria das células corporais na forma de **ferritina**, uma combinação de ferro e da proteína apoferritina. É também armazenado na forma de **hemossiderina**, que é a ferritina parcialmente desprovida de seu envoltório protéico de apoferritina. O ferro também está presente na **mioglobina**, a proteína de armazenamento de oxigênio do músculo esquelético. Por fim, o ferro é transportado no sangue ligado à sua proteína carreadora, a **transferrina**. Em virtude das complexas interações entre essas moléculas, a simples medição dos níveis séricos de ferro raramente reflete as reservas corporais do metal (ver discussão adiante).

O ferro atua principalmente como íon no centro da molécula transportadora de oxigênio do corpo, o **heme**. O ferro, mantido estável em sua forma ferrosa pelos outros átomos no heme, liga-se reversivelmente ao oxigênio. Cada subunidade protéica da hemoglobina contém uma molécula de heme; como a hemoglobina existe na forma de tetrâmero, são necessárias quatro moléculas de ferro para cada unidade de hemoglobina. Quando ocorre deficiência de ferro, a etapa final na síntese do heme é interrompida (Fig. 6.6). Nesta etapa, o ferro na forma ferrosa é inserido na protoporfirina IX pela enzima ferroquelatase; quando a síntese do heme é interrompida observa-se uma produção inadequada de heme. A síntese de globina é inibida pela deficiência de heme através de um **inibidor de tradução regulado por heme (HRI)**. A atividade elevada do HRI (em conseqüência da deficiência de heme) inibe um fator-chave de iniciação da transcrição para síntese do heme, eIF2. Em conseqüência, verifica-se uma menor disponibilidade de heme e de cadeias de globina em cada precursor eritróide. Isso provoca diretamente anemia, devido a uma diminuição na concentração de hemoglobina do sangue.

Conforme assinalado anteriormente, o heme também é o aceptor de oxigênio na mioglobina; por conseguinte, a deficiência de ferro também leva a uma redução na produção de mioglobina. Outras proteínas também dependem do ferro, e a maioria consiste em enzimas. Muitas utilizam o ferro na molécula de heme, porém algumas utilizam o ferro elementar. Embora as implicações exatas da deficiência de ferro para sua

atividade não sejam conhecidas, essas enzimas são essenciais para o metabolismo, a produção de energia, a síntese de DNA e até mesmo a função cerebral.

## Patologia

Quando ocorre depleção das reservas de ferro, surge um padrão no esfregaço de sangue periférico. No estágio inicial da deficiência de ferro, o nível de hemoglobina do sangue declina, porém os eritrócitos têm aparência normal. Em resposta a uma queda dos níveis de oxigênio, os níveis de eritropoietina aumentam e estimulam a medula óssea, porém o nível de hemoglobina não pode aumentar em resposta, devido à deficiência de ferro. Entretanto, outros hormônios presumivelmente também são estimulados, e o conseqüente aumento de atividade da medula geralmente leva a uma contagem elevada de plaquetas no sangue. A elevação da contagem de leucócitos é menos comum. Os reticulócitos estão notavelmente ausentes.

Por fim, a concentração de hemoglobina das células cai, resultando no quadro clássico de eritrócitos microcíticos hipocrômicos (Fig. 6.5). Esse quadro manifesta-se mais comumente na forma de VCM anormalmente baixo dos eritrócitos no hemograma processado de modo automático. No esfregaço do sangue periférico, verifica-se também um grau considerável de anisocitose e pecilocitose, e podem-se observar **células em forma de alvo**. A forma de alvo deve-se a um excesso relativo de membrana eritrocitária em comparação com a quantidade de hemoglobina existente no interior da célula, de modo que a membrana se reúne no centro.

Os resultados laboratoriais são freqüentemente confusos. Os baixos níveis séricos de ferritina são diagnósticos de deficiência de ferro; entretanto, mesmo em casos óbvios, os níveis podem ser normais; ocorre elevação dos níveis de ferritina na inflamação aguda ou crônica ou em doenças significativas, que podem constituir a causa da perda de ferro (perda sanguínea). Os níveis séricos de ferro declinam em muitas doenças, e os níveis do transportador sérico, a transferrina, também flutuam; nenhum desses achados representa um indicador consistente de deficiência de ferro. Tipicamente, ocorre queda do **nível sérico de ferro**, enquanto a **capacidade total de ligação do ferro (TIBC)** do soro aumenta. A relação entre ferro e TIBC é de menos de 20% na deficiência de ferro não-complicada; é maior nos indivíduos normais e naqueles com outros tipos de anemia. O receptor de transferrina (TfR) do soro (solúvel), que é liberado pelos precursores eritróides, apresenta-se elevado na deficiência de ferro. Uma relação alta entre TfR e ferritina pode indicar deficiência de ferro quando a ferritina não está baixa.

Em lugar de observar uma resposta hematológica à suplementação empírica de ferro, a biopsia de medula óssea constitui a única maneira de confirmar o diagnóstico de deficiência de ferro. O ferro encontra-se normalmente nos macrófagos da medula óssea, onde supre os precursores eritróides; a hemossiderina intracelular é facilmente visualizada pelo corante azul da Prússia. Esses macrófagos não se coram se houver deficiência de ferro.

## Manifestações clínicas

Todas as anemias levam a sintomas clássicos de diminuição da capacidade de transporte do oxigênio (*i. e.*, fadiga, fraqueza e dificuldade respiratória, particularmente dispnéia de esforço), e a deficiência de ferro não é uma exceção. A diminuição da capacidade de transporte de oxigênio leva a uma redução de sua liberação nos tecidos metabolicamente ativos, que, apesar disso, necessitam de oxigênio; essa situação provoca diretamente fadiga. Os mecanismos compensatórios do corpo levam ao aparecimento de sinais e sintomas adicionais de anemia. Alguns pacientes apresentam palidez, não apenas devido a uma menor quantidade de hemoglobina por unidade de sangue (a hemoglobina oxigenada é vermelha e confere cor à pele), mas também devido à constrição dos vasos sanguíneos cutâneos superficiais, desviando o sangue para estruturas mais vitais. Os pacientes também podem responder à anemia com taquicardia. Esse aumento do débito cardíaco é apropriado, visto que uma das maneiras de aumentar o suprimento de oxigênio aos tecidos consiste em aumentar o número de vezes em que cada molécula de hemoglobina é oxigenada nos pulmões a cada hora. Essa taquicardia pode causar sopros cardíacos benignos, em virtude do aumento do fluxo sanguíneo.

Ocorrem anormalidades do trato GI, visto que o ferro também é necessário para as células em proliferação. Pode ocorrer **glossite**, caracterizada pela ausência de papilas normais na língua, bem como atrofia gástrica com **acloridria** (ausência de ácido gástrico). A acloridria pode complicar a deficiência de ferro, visto que este é mais bem absorvido em ambiente ácido; todavia, essa complicação é incomum.

Nas crianças, podem-se observar problemas significativos de desenvolvimento, tanto físicos quanto mentais. As crianças com deficiência de ferro, principalmente nas regiões em desenvolvimento, têm baixo desempenho nos testes de cognição, em comparação com as crianças cujo ferro é normal. A ferroterapia pode reverter esses achados quando instituída cedo o suficiente na infância. O mecanismo exato da perda cognitiva na deficiência de ferro não é conhecido. Outro fenômeno inexplicado, porém observado com freqüência na deficiência de ferro, é a **pica**, um desejo compulsivo de substâncias não-alimentares, como barro, giz, ossos etc.

Muitos pacientes não apresentam nenhum sintoma ou achado específico, e a deficiência de ferro é descoberta pela detecção de anemia no hemograma solicitado para outra finalidade. É interessante assinalar que as anemias leves (níveis de hemoglobina de 11 a 12 g/dℓ) podem ser muito bem toleradas, em virtude de seu lento desenvolvimento. Além dos mecanismos compensatórios fisiológicos discutidos anteriormente (aumento do débito cardíaco, desvio do fluxo sanguíneo de áreas metabolicamente menos ativas), observa-se também uma adaptação bioquímica. A capacidade de transferência de oxigênio da hemoglobina para as células depende, em parte, de uma pequena molécula existente nos eritrócitos, denominada **2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG)**. Em altas concentrações, a capacidade de liberar oxigênio nos tecidos aumenta. A anemia crônica resulta em concentrações elevadas de 2,3-DPG nos eritrócitos.

Outros pacientes que não exibem sintomas relacionados de forma direta com a anemia apresentam sinais ou sintomas relacionados diretamente com a perda sanguínea. Como o trato GI constitui o local mais comum de perda inesperada de sangue (não-menstrual), os pacientes freqüentemente exibem alterações visíveis nas fezes. Pode-se observar a presença de sangue (**hematoquezia**), que é mais comum em caso de sangramento em locais próximo ao reto, ou pode haver sangue metabolizado alcatroado de cor preta (**melena**) proveniente de locais mais proximais. A perda significativa de sangue do trato urinário não é muito comum.

## AUTO-AVALIAÇÃO

11. *Qual a forma mais comum de anemia e qual a sua causa mais provável em uma mulher na pré-menopausa? Em um homem?*
12. *Por que o nível sérico de ferritina freqüentemente não é um bom indicador de deficiência de ferro como causa da anemia?*
13. *Citar alguns distúrbios associados à anemia ferropriva.*
14. *Quais as adaptações fisiológicas à anemia ferropriva de desenvolvimento lento?*

## 2. Anemia perniciosa

### Etiologia

A anemia perniciosa é uma anemia megaloblástica caracterizada por uma maturação nuclear anormal dos eritrócitos. Em contraste com muitas outras anemias, como a causada por deficiência de ferro, a síntese de hemoglobina apresenta-se normal. A anemia perniciosa representa o resultado final de uma cascata de eventos de origem auto-imune. O efeito final consiste na perda das reservas adequadas de vitamina $B_{12}$ (cobalamina), um co-fator envolvido na síntese de DNA. As células que sofrem rápida proliferação são as afetadas com mais freqüência, acometendo predominantemente as células da medula óssea e as células do epitélio GI. O sistema nervoso também é afetado, demonstrando que se trata de uma doença sistêmica. A anemia é meramente a manifestação mais comum.

Além da anemia perniciosa, a deficiência de cobalamina também pode ser causada por proliferação bacteriana no intestino (uma vez que as bactérias competem com o hospedeiro pela cobalamina), má absorção intestinal de vitamina $B_{12}$ envolvendo o íleo terminal (como na doença de Crohn), pela remoção cirúrgica do antro do estômago (gastrectomia) e, raramente, deficiência dietética, que só ocorre nos vegetarianos estritos. Na dieta, a cobalamina só é encontrada em produtos de origem animal.

A anemia perniciosa é mais comum em pacientes idosos de origem escandinava, mas também é observada em uma ampla variedade de grupos étnicos. Nos EUA, as mulheres negras representam um dos grupos mais comuns acometidos. Entretanto, a anemia perniciosa responde por apenas uma pequena porcentagem de pacientes com anemia.

### Patogenia

Os eventos iniciais na cascata patogênica da anemia perniciosa começam no estômago (Fig. 6.7). Inicialmente, as células

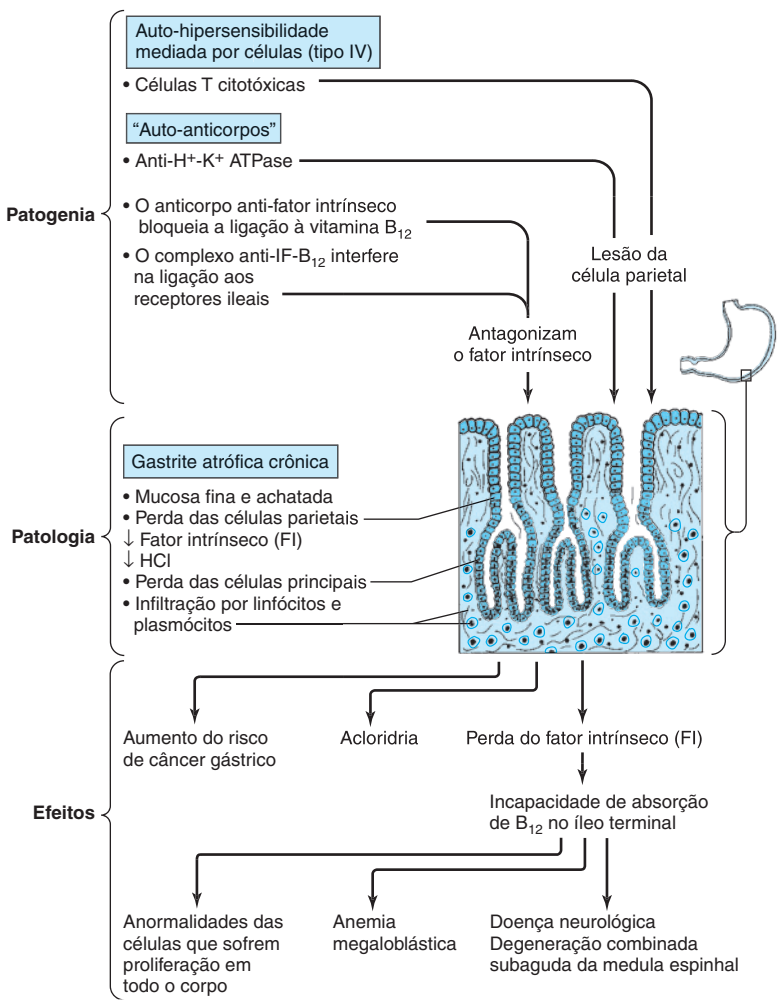



***Fig. 6.7*** Patogenia e efeitos da anemia perniciosa (gastrite atrófica auto-imune). (Modificado e reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3ª ed., originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1998 The McGraw-Hill Companies, Inc.)

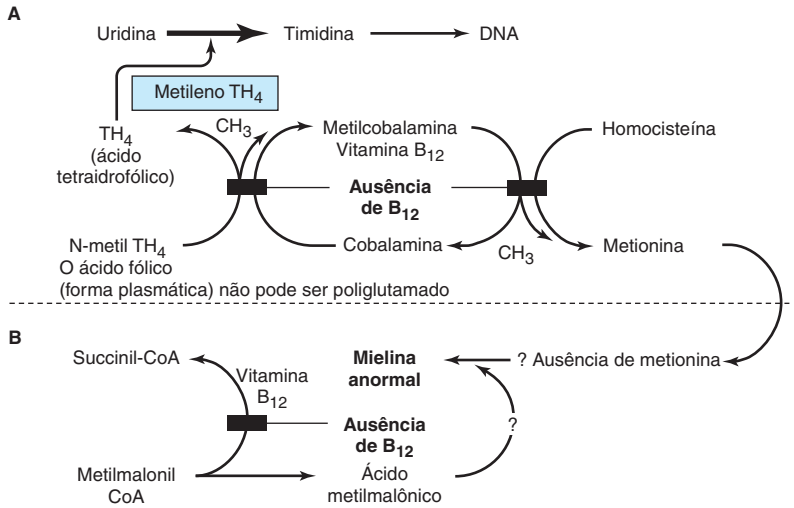



***Fig. 6.8*** Papel da cobalamina (vitamina $B_{12}$) e do ácido fólico no metabolismo dos ácidos nucléicos e da mielina. A ausência de cobalamina ou de ácido fólico retarda a síntese de DNA **(A)**, e a ausência de cobalamina leva à perda de ácido fólico, que não pode ser mantido no interior da célula, a não ser que seja poliglutamado. A ausência de cobalamina também leva à síntese anormal de mielina, provavelmente através de uma deficiência na produção de metionina **(B)**. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3ª ed., originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1998 The McGraw-Hill Companies, Inc.)

parietais gástricas são afetadas por um fenômeno auto-imune, que leva a dois efeitos distintos: a perda de ácido gástrico (**aclo-ridria**) e a perda de **fator intrínseco**. A anemia perniciosa interfere tanto na disponibilidade inicial quanto na absorção da vitamina $B_{12}$: é necessária a presença de ácido gástrico para a liberação de cobalamina dos alimentos, e o fator intrínseco é uma glicoproteína que se liga à cobalamina e é necessária para a sua absorção efetiva no íleo terminal. Tanto o ácido gástrico quanto o fator intrínseco são produzidos exclusivamente pelas células parietais.

A evidência de destruição auto-imune das células parietais é forte: os pacientes com anemia perniciosa apresentam atrofia da mucosa gástrica, e as amostras patológicas revelam infiltração por linfócitos, que consistem predominantemente em células B produtoras de anticorpos. Além disso, 90% ou mais dos pacientes possuem anticorpos no soro dirigidos contra as membranas plasmáticas das células parietais. A principal proteína parece ser a $H^+$-$K^+$ ATPase, a **bomba de prótons**, que é responsável pela produção de ácido gástrico. Em mais de metade dos pacientes, verifica-se também a presença de anticorpos dirigidos contra o próprio fator intrínseco ou contra o complexo fator intrínseco-cobalamina. Além disso, os pacientes com anemia perniciosa exibem maior incidência de outras doenças auto-imunes, como doença de Graves. Por fim, a terapia com corticosteróides, utilizada como tratamento de primeira linha para muitos distúrbios auto-imunes, pode reverter os achados patológicos na anemia perniciosa. Apesar dessa evidência, o mecanismo exato do evento desencadeador permanece desconhecido.

A deficiência completa de vitamina $B_{12}$ desenvolve-se lentamente, mesmo após a ocorrência de acloridria total e perda do fator intrínseco. As reservas hepáticas de vitamina $B_{12}$ permanecem adequadas por vários anos. Entretanto, a ausência dessa vitamina leva finalmente a alterações na síntese de DNA e, no sistema nervoso, a uma alteração na síntese de mielina.

Na síntese de DNA, a cobalamina, juntamente com o ácido fólico, é crucial como co-fator na síntese de desoxitimidina a partir da desoxiuridina (Fig. 6.8). A cobalamina adquire um grupo metila do metiltetraidrofolato, com conseqüente formação de dois compostos intracelulares importantes. O primeiro deles é a metilcobalamina, que é necessária para a produção do aminoácido metionina, a partir da homocisteína. O segundo é o tetraidrofolato reduzido, que é necessário como doador de um carbono na síntese de purinas. Por conseguinte, a deficiência de cobalamina determina a depleção das reservas de tetraidrofolato reduzido e compromete a síntese de DNA, devido à diminuição na produção de purinas. Na deficiência de cobalamina, outros folatos reduzidos podem substituir o tetraidrofolato (o que pode explicar por que a administração de doses farmacológicas de ácido fólico é capaz de reverter parcialmente as alterações megaloblásticas das células sanguíneas, mas não as alterações neurológicas, observadas na anemia perniciosa). Entretanto, ocorre acúmulo de metiltetraidrofolato, que é normalmente o doador de metila da cobalamina. Esse folato não pode ser retido no interior das células, visto que não pode ser **poliglutamado**; a adição de múltiplos resíduos de glutamato leva a um composto de carga elétrica, que pode sofrer livre difusão da célula. Em conseqüência, observa-se também uma deficiência relativa de folato na anemia perniciosa. Além disso, a metionina pode atuar como principal doador de grupos metila para esses outros folatos reduzidos "substitutos"; como a metionina não pode ser produzida na deficiência de cobalamina, isso complica os problemas na síntese de purinas.

A ausência de metionina também é responsável, em parte, pelos efeitos neurológicos (ver discussão adiante) da anemia perniciosa. O mecanismo exato de seu papel na **desmielinização** (perda das bainhas de mielina em torno dos nervos) não é conhecido, porém a associação parece ser clara, visto que os defeitos hereditários na síntese de metionina e na inativação da metionina sintase pela intoxicação por óxido nítrico levam ao desenvolvimento de neuropatia.

A produção de succinil-coenzima A (CoA) também depende da presença de cobalamina. Ainda não foi esclarecido se a redução na produção de succinil-CoA, que pode afetar a síntese de ácidos graxos, também está envolvida na doença desmielinizante.

## Patologia

Os distúrbios gástricos associados à anemia perniciosa são dominados pelo quadro de **gastrite atrófica crônica** (Fig. 6.7). O epitélio colunar normalmente alto é substituído por uma mucosa muito fina, e ocorre infiltração óbvia de plasmócitos e linfócitos. A anemia perniciosa também aumenta o risco de adenocarcinoma gástrico. Por conseguinte, o exame patológico também pode revelar a presença de câncer.

O quadro do esfregaço de sangue periférico (Fig. 6.5) varia, dependendo da duração da deficiência de cobalamina do paciente. Nos estágios iniciais, o paciente pode apresentar anemia

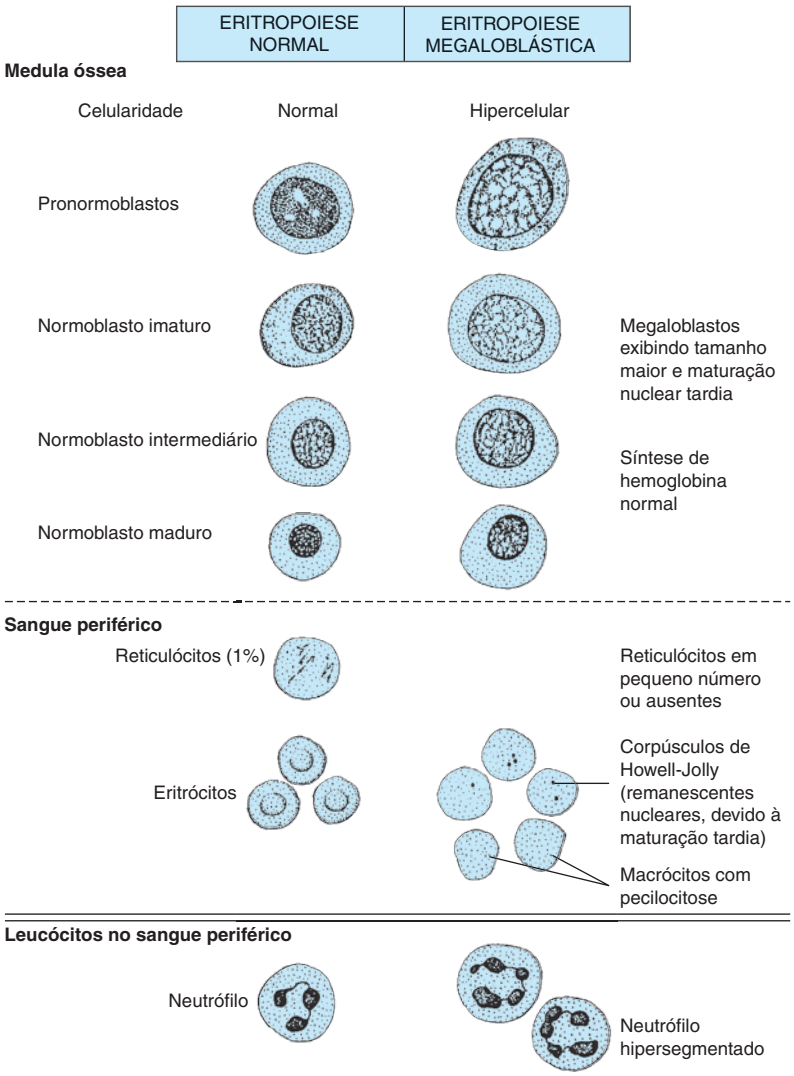



***Fig. 6.9*** Hematopoiese megaloblástica: alterações morfológicas visíveis ao exame microscópico de amostra de medula óssea ou sangue periférico. (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3ª ed., originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1998 The McGraw-Hill Company, Inc.)

macrocítica discreta, e é comum observar grandes eritrócitos ovóides (**macrovalócitos**). Entretanto, na anemia megaloblástica totalmente desenvolvida, são observadas anormalidades em todas as linhagens celulares. O quadro clássico revela anisocitose e pecilocitose significativas da linhagem eritrocitária, e verifica-se a presença de neutrófilos hipersegmentados, indicando a disgenesia nuclear em decorrência da síntese anormal de DNA (Fig. 6.9). Nos casos graves de anemia perniciosa, as séries eritrocitária e leucocitária são facilmente confundidas com leucemia aguda, devido ao aspecto muito atípico das células.

Todavia, a medula óssea é menos sugestiva de leucemia aguda, e são observadas alterações megaloblásticas — núcleos demasiado grandes e imaturos nas células, com citoplasma maduro e contendo hemoglobina — em cada estágio do desenvolvimento dos eritrócitos. Essas células não são observadas no sangue periférico, visto que os eritrócitos anormais são geralmente destruídos na medula óssea (**hemólise intramedular**) por processos inexplicados. Isso complica a anemia. Podem-se observar alterações megaloblásticas na medula óssea, mesmo na ausência de alterações óbvias no esfregaço de sangue periférico.

As anormalidades da medula espinhal consistem em desmielinização das colunas espinhais póstero-laterais, um processo conhecido como **degeneração combinada subaguda**. Os nervos periféricos também podem exibir desmielinização. O processo de desmielinização leva finalmente à morte da célula neuronial, que é também evidente no exame patológico. Como os neurônios não se dividem, aqueles que morreram não podem ser substituídos por novos neurônios.

Os achados laboratoriais incluem elevação da lactato desidrogenase (LDH) e, algumas vezes, bilirrubina indireta compatível com a hemólise que ocorre na medula óssea. A LDH é diretamente liberada dos eritrócitos lisados, e a hemoglobina livre é metabolizada à bilirrubina. Os níveis séricos de vitamina $B_{12}$ estão habitualmente baixos, revelando o estado de deficiência. Em geral, são detectados anticorpos contra o fator intrínseco. As elevações dos níveis séricos de ácido metilmalônico e de homocisteína (ver Fig. 6.8) são, em conjunto, altamente indicadores de deficiência de vitamina $B_{12}$. O teste de Schilling, que avalia a absorção oral de vitamina $B_{12}$ marcada com isótopo, com e sem adição de fator intrínseco, deve ser efetuado após reposição das reservas de cobalamina. Esse teste avalia diretamente o mecanismo da deficiência de vitamina $B_{12}$.

## Manifestações clínicas

O quadro clínico consiste em um ou mais sintomas relacionados com a deficiência subjacente. A anemia, que representa a anormalidade mais comumente observada, é, com freqüência,

muito grave; podem-se observar níveis de hemoglobina de 4 g/dℓ (menos de 33% do valor normal). Esse grau de anemia é raro em outras causas, como a deficiência de ferro. Os sintomas típicos incluem fadiga, dispnéia ou tontura, visto que a diminuição da massa eritrocitária corresponde à redução da capacidade de transporte de oxigênio do sangue. A insuficiência cardíaca congestiva de alto débito é relativamente comum, com taquicardia e sinais de insuficiência ventricular esquerda (Cap. 10). Como as demandas de oxigênio são constantes (ou aumentam com o exercício físico), e a capacidade de transporte do oxigênio está declinando, a única maneira de manter a oxigenação tecidual na anemia consiste em aumentar o débito cardíaco (*i. e.*, o número de vezes por minuto em que cada eritrócito é totalmente oxigenado pelos pulmões). Todavia, ocorre finalmente falência do ventrículo esquerdo.

Contudo, os sintomas podem ser leves, devido ao desenvolvimento lento da anemia em decorrência da extensa reserva hepática de vitamina $B_{12}$. Em geral, os pacientes com anemia adaptam-se com o decorrer do tempo a alterações lentas na capacidade de transporte do oxigênio. As mesmas alterações do 2,3-DPG que estimulam a liberação de oxigênio da hemoglobina para os tecidos em outras anemias também ocorrem na deficiência de vitamina $B_{12}$.

Os sintomas GI são menos prevalentes e consistem em má absorção, debilidade muscular (incomum), diarréia (mais comum) e **glossite** (mais comum). Na glossite, as papilas normais da língua estão ausentes, independentemente de a língua estar dolorosa, vermelha e vermelho-vivo ou pálida e lisa.

Os sintomas neurológicos têm menos tendência a melhorar com a terapia de reposição com cobalamina. A exemplo de outras neuropatias que envolvem a perda de mielina dos grandes nervos sensoriais periféricos, ocorrem freqüentemente entorpecimento e formigamento (**parestesias**), que constituem os sintomas mais comuns. A desmielinização e a morte das células neuroniais nos "tratos longos" póstero-laterais da medula espinhal interferem na transmissão de informação de posição ao tronco encefálico, cerebelo e córtex sensorial. Em conseqüência, os pacientes queixam-se de perda do equilíbrio e da coordenação. O exame revela comprometimento da **propriocepção** (sentido de posição) e do sentido de vibração. Pode ocorrer também demência verdadeira quando a desmielinização acomete o cérebro. De modo um tanto inesperado, mas importante, podem ocorrer sintomas neurológicos na ausência de quaisquer alterações no esfregaço de sangue periférico sugestivas de anemia perniciosa.

## AUTO-AVALIAÇÃO

15. *Citar dois co-fatores cruciais na síntese de DNA, cuja deficiência leva ao desenvolvimento de anemia perniciosa. Em quais vias bioquímicas específicas esses fatores participam?*
16. *Por que são observados defeitos neurológicos na anemia perniciosa prolongada?*
17. *Por que os sintomas de anemia perniciosa são, em geral, relativamente leves?*
18. *As alterações no esfregaço de sangue periférico são necessárias para os efeitos neurológicos da deficiência de vitamina $B_{12}$?*

# DISTÚRBIOS DOS LEUCÓCITOS

## 1. Distúrbios malignos

As anormalidades mais importantes dos leucócitos consistem nos distúrbios malignos de leucemia e linfoma, que são discutidos no Cap. 5.

## 2. Neutropenia cíclica

A neutropenia absoluta, caracterizada por contagens de neutrófilos abaixo de 1.500 a 2.000/μℓ (> 2 DP abaixo da média nos indivíduos normais), é um problema comumente observado em medicina e pode ser causada por inúmeras entidades mórbidas (Quadro 6.5). Entretanto, a neutropenia cíclica é rara. Possui interesse pelo fato de permitir um maior conhecimento da produção e função normais dos neutrófilos. Caracteriza-se por uma história permanente de contagens de neutrófilos, que declinam para zero ou quase zero durante 3 a 5 dias, a cada 3 semanas, seguido de rebote.

### Etiologia

A neutropenia cíclica clássica de início na infância resulta de mutações no gene de uma única enzima, a elastase dos neutrófilos. Foram publicados aproximadamente 100 casos na literatura, a maioria compatível com uma herança autossômica dominante. Todavia, ocorrem também casos esporádicos em adultos, que estão associados a mutações na elastase dos neutrófilos. Não parece haver nenhuma predileção racial ou tendenciosidade sexual na sua incidência.

### Patogenia

A contagem de neutrófilos no sangue é estável nos indivíduos normais, refletindo a existência de um grande reservatório de armazenamento de granulócitos na medula óssea. Esse grande reservatório é necessário, visto que o desenvolvimento total de um

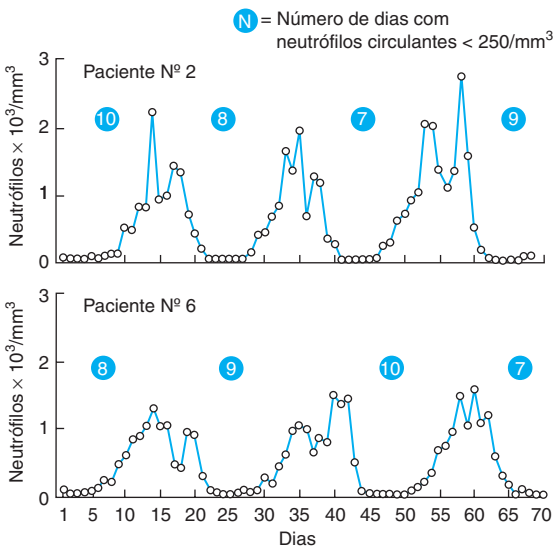



***Fig. 6.10*** Contagens diárias de neutrófilos no sangue periférico de dois pacientes com neutropenia cíclica. Todas as amostras foram obtidas diariamente entre 7 e 8h da manhã. (Reproduzido, com autorização, de Wright DG *et al.*: Human cyclic neutropenia. Medicine 1981;60:1.)

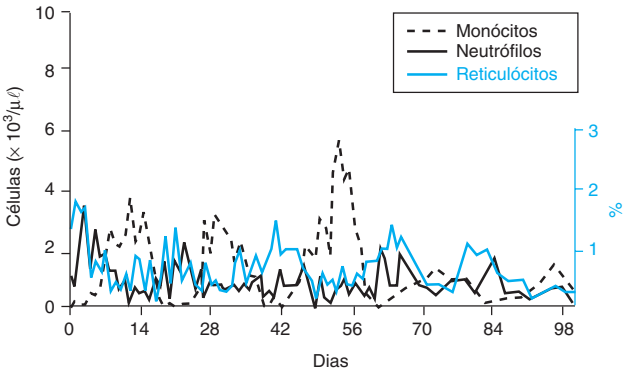



***Fig. 6.11*** Variação cíclica regular dos monócitos, reticulócitos e neutrófilos em um paciente com neutropenia cíclica. Observe que os monócitos e os reticulócitos tendem a aumentar quando os neutrófilos caem. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Dale D, Hammond WP: Cyclic neutropenia: A clinical review. Blood Rev 1988;2:178.)

neutrófilo a partir de uma célula-tronco inicial na medula óssea leva quase 2 semanas, embora o tempo médio de sobrevida do neutrófilo maduro no sangue circulante seja de menos de 12h.

Na neutropenia cíclica, o reservatório de armazenamento não é adequado. As determinações diárias das contagens de neutrófilos no sangue revelam variações notáveis de seu número (Fig. 6.10). Os estudos de cinética dos neutrófilos em pacientes afetados revelam que o defeito reside em uma produção anormal de neutrófilos, e não em seu processamento anormal. A produção dos neutrófilos ocorre em ondas distintas, com intervalos de produção inadequados para manter a reserva normal. Entretanto, os neutrófilos parecem ter uma sobrevida normal uma vez liberados da medula óssea.

A causa exata da relação entre as ondas cíclicas de maturação e a mutação da elastase dos neutrófilos não é conhecida, porém as ondas são notavelmente constantes em sua periodicidade. Quase todos os pacientes apresentam um ciclo de 19 a 22 dias, e o tempo do ciclo em cada paciente é constante durante toda a sua vida. Entretanto, os neutrófilos não são os únicos elementos medulares que obedecem a um ciclo, a despeito do nome do distúrbio. As contagens de plaquetas e de reticulócitos também obedecem a um ciclo, cuja duração é igual ao ciclo dos neutrófilos (Fig. 6.11); todavia, em contraste com a contagem dos neutrófilos no sangue periférico, não se observam reduções clinicamente significativas. Isso se deve presumivelmente ao fato de a sobrevida desses elementos no sangue circulante ser muito mais longa que o tempo de sobrevida dos neutrófilos.

Visto que múltiplas linhagens celulares obedecem a um ciclo, acredita-se que as mutações na elastase dos neutrófilos aceleram o processo de **apoptose** (morte celular programada) nas células progenitoras imaturas, a não ser que sejam "recuperadas" pelo G-CSF. Algumas evidências sugerem que a elastase dos neutrófilos pode antagonizar a ação do G-CSF, porém a relação da mutação dessa elastase com a ação do G-CSF na neutropenia cíclica não está bem elucidada.

Clinicamente, a administração de doses farmacológicas de G-CSF (filgrastim) a indivíduos acometidos tem três efeitos interessantes, que parcialmente superam o distúrbio. Em primeiro lugar, embora os ciclos prossigam, as contagens médias dos neutrófilos aumentam em cada ponto do ciclo, de modo que os pacientes raramente apresentam neutropenia. Em segundo lugar, a periodicidade dos ciclos diminui imediatamente de 21 para 14 dias. Em terceiro lugar, as flutuações de outras linhagens celulares também modificam-se paralelamente; a periodicidade dos ciclos também diminui para 14 dias, sugerindo que uma célula progenitora inicial constitui, de fato, o cerne dessa doença. Todavia, o fato de que os ciclos não desaparecem demonstra que existem outras anormalidades que ainda precisam ser descobertas. Sugere também que pode haver um ciclo inerente em todas as células-tronco dos indivíduos normais, modulado por múltiplas citocinas na medula óssea.

## Patologia

As características patológicas da neutropenia cíclica são observadas principalmente no laboratório. O esfregaço de sangue periférico mostra-se normal, exceto pela escassez de neutrófilos — tanto maduros quanto imaturos — durante o período mínimo de cada ciclo. Os neutrófilos têm aparência normal. Entretanto, a medula óssea exibe notáveis diferenças, dependendo do dia do ciclo em que é examinada. Durante a fase mínima de cada ciclo, são observados números aumentados de precursores mielóides imaturos, como pró-mielócitos e mielócitos, enquanto os neutrófilos maduros são raros. Esse quadro assemelha-se ao observado na leucemia aguda; entretanto, dentro de 10 dias, quando as contagens de neutrófilos no sangue circulante estão aumentando, é típico haver uma medula óssea de aspecto totalmente normal.

## Manifestações clínicas

Em geral, a neutropenia de qualquer etiologia expõe o paciente a um risco de infecções bacterianas graves, geralmente por microrganismos entéricos, devido à alteração das defesas do hospedeiro no trato gastrintestinal. Isso é particularmente verdadeiro quando a neutropenia é causada pela administração de agentes quimioterápicos, visto que a quimioterapia também afeta o revestimento do trato GI. Os neutrófilos, com a sua capacidade de fagocitar bactérias e liberar enzimas tóxicas e radicais livres oxidantes nos locais de infecção, atuam normalmente como primeira linha de defesa do hospedeiro contra as bactérias que residem no intestino. Esses pacientes também correm risco de infecções fúngicas se a neutropenia estender-se por vários dias, visto que os fungos levam mais tempo para se reproduzir e invadir a corrente sanguínea. As infecções não-tratadas podem ser rapidamente fatais, sobretudo se a contagem de neutrófilos for inferior a cerca de 250/μℓ.

Por conseguinte, espera-se a ocorrência de infecções recorrentes na neutropenia cíclica, e foram relatados casos fatais devido a infecções por microrganismos intestinais. Cada ciclo caracteriza-se por mal-estar e febre, que coincide com o momento de declínio das contagens dos neutrófilos. A linfadenopatia cervical quase sempre está presente, assim como úlceras orais. Em geral, esses sintomas duram cerca de 5 dias e, a seguir, desaparecem até o próximo ciclo.

Quando ocorrem infecções, o seu local é habitualmente previsível. As infecções cutâneas, particularmente pequenos abscessos piogênicos superficiais (**furunculose**), ou a invasão bacteriana da derme ou da epiderme (**celulite**), são as mais comuns e respondem à antibioticoterapia, com poucas seqüelas. As gengivas constituem, habitualmente, o segundo local mais comum de infecção, e a gengivite crônica é evidente em cerca de metade dos pacientes. Trata-se também do problema que melhora de modo mais perceptível quando os pacientes recebem terapia com filgrastim. Outras infecções são incomuns;

entretanto, todo paciente neutropênico corre risco de infecção por microrganismos que residem no sistema GI. Em alguns pacientes que foram submetidos a cirurgia abdominal durante a neutropenia, foram observadas úlceras semelhantes às que ocorrem na boca; essa destruição da barreira normal da mucosa presumivelmente facilita a entrada de bactérias entéricas na corrente sanguínea. Como o período de máxima suscetibilidade a infecções é de apenas alguns dias em cada ciclo, a maioria dos pacientes apresenta crescimento e desenvolvimento normais.

### AUTO-AVALIAÇÃO

19. *Qual o tempo necessário para o desenvolvimento de um neutrófilo a partir de uma célula-tronco na medula óssea? Uma vez totalmente maduro, qual o tempo de sua sobrevida?*
20. *Em que nível da neutropenia a incidência de infecção aumenta acentuadamente?*
21. *Quais os locais mais comuns e os tipos de infecções observados em pacientes com neutropenia?*
22. *Qual a provável anormalidade subjacente na neutropenia cíclica?*

## DISTÚRBIOS DAS PLAQUETAS

### *1. Trombocitopenia imune associada a fármacos*

#### Etiologia

A trombocitopenia, definida por níveis de plaquetas abaixo da faixa laboratorial normal, é uma anormalidade comumente encontrada. Embora existam muitas etiologias (Quadro 6.7), deve-se considerar sempre a possibilidade de trombocitopenia imune induzida por fármacos.

Muitos fármacos têm sido associados a esse fenômeno, e os mais comuns estão listados no Quadro 6.9. Não existe nenhuma propriedade específica compartilhada, embora esses medicamentos tenham tendência a ligar-se a um grupo restrito de glicoproteínas da membrana plaquetária, especialmente gpIIb/IIIa. Na prática, a associação entre determinado fármaco e o desenvolvimento de trombocitopenia é, em geral, estabelecida clinicamente, mais do que através de testes específicos; o fármaco suspeito é interrompido, e as contagens plaquetárias voltam a aumentar dentro de poucos dias. O teste provocativo com o fármaco, que raramente é efetuado, quase sempre reproduz a trombocitopenia.

Devido a seu uso continuado em pacientes hospitalizados, e visto que a sua administração exige uma freqüente monitoração das contagens hematológicas, a heparina constitui a causa mais importante de trombocitopenia. Por conseguinte, a fisiopatologia da trombocitopenia induzida por heparina é a que foi mais completamente descrita. Entre 1 e 5% dos pacientes tratados com heparina desenvolvem trombocitopenia, embora um número menor apresente complicações clinicamente significativas.

#### Patogenia

Embora já se saiba, há décadas, que o fenômeno da trombocitopenia induzida por fármacos é de natureza imune, os mecanismos específicos têm sido controvertidos. Os anticorpos estão claramente envolvidos, e a associação dos anticorpos com plaquetas leva habitualmente à sua destruição, visto que as plaquetas são reconhecidas como anormais no baço, que atua como importante "filtro do sangue", removendo plaquetas anormais, bem como eritrócitos. A remoção dessas células pelo baço também é observada na trombocitopenia auto-imune (idiopática), que também é relativamente comum e cuja diferenciação clínica da trombocitopenia induzida por fármacos é difícil.

No laboratório, os anticorpos necessitam da presença do fármaco para a sua ligação às plaquetas, sugerindo que este ligase a algum componente plaquetário, tornando a nova combinação antigênica. Entretanto, parte da ligação dos anticorpos às plaquetas não pode ser inibida competitivamente por quantidades excessivas de fármaco livre no tubo de ensaio. Isso sugere que ocorre formação de alguns anticorpos que se ligam às plaquetas através de suas porções Fc comuns, e não pelos seus fragmentos Fab específicos de antígeno. Os receptores Fc estão definitivamente presentes nas plaquetas.

Quanto à heparina, existem evidências bem definidas de ligação a uma proteína plaquetária, o fator plaquetário 4 (PF4). O PF4 encontra-se nos grânulos alfa das plaquetas, e sua liberação é observada quando as plaquetas são ativadas. Liga-se de volta à superfície das plaquetas através de uma molécula receptora específica de PF4, aumentando ainda mais a ativação das plaquetas. Liga-se também com alta afinidade à heparina e a moléculas de glicosaminoglicano semelhantes à heparina presentes no endotélio vascular. Na atualidade, sabe-se que a combinação da heparina com o PF4 proporciona o estímulo antigênico que desencadeia a produção de imunoglobulina G (IgG) dirigida contra a combinação.

Esses anticorpos ocorrem em quase 5% dos pacientes tratados com heparina. Em cerca de metade desses pacientes, a IgG

***Quadro 6.9*** Fármacos comuns capazes de causar trombocitopenia

| | |
|---|---|
| Abciximabe | Fenitoína |
| Acetaminofeno | Fenotiazinas |
| Acetazolamida | Fluconazol |
| Ácido acetilsalicílico | Furosemida |
| Ácido valpróico | Heparina |
| Agentes de contraste iodados | Hidroclorotiazida |
| Alopurinol | Indinavir |
| Amiodarona | Interferona α |
| Anfotericina B | Metildopa |
| Antiinflamatórios não-esteróides | Ondansetrona |
| Atorvastatina | Penicilinas |
| Captopril | Pentoxifilina |
| Carbamazepina | Prednisona |
| Cefalosporinas | Procainamida |
| Cimetidina | Quinidina |
| Clopidogrel | Quinina |
| Clorotiazida | Ranitidina |
| Clortalidona | Rifampicina |
| Cocaína | Sais de ouro |
| Danazol | Sulfonamidas (antibióticos e hipoglicemiantes) |
| Digoxina | |
| Etanol | Ticlopidina |
| Famotidina | Vancomicina |

é clinicamente importante e leva ao desenvolvimento de trombocitopenia, que surge dentro de 4 dias após o início da heparina. Na maioria dos pacientes com trombocitopenia, a IgG liga-se ao complexo de heparina-PF4 no sangue, após liberação prévia do PF4 pela própria heparina (um agente fraco de agregação plaquetária) ou por outro estímulo. Esse novo complexo (IgG-heparina-PF4) pode ligar-se às plaquetas através do receptor Fc plaquetário, que também se liga à extremidade IgG, ou através do receptor PF4 (Fig. 6.12). Essa ligação pode resultar em um de dois fenômenos: destruição das plaquetas pelo baço ou ativação e consumo das plaquetas.

O primeiro desses fenômenos leva à trombocitopenia isoladamente, e ocorre queda das contagens de plaquetas, com poucas seqüelas. Por outro lado, o segundo fenômeno apresenta implicações clínicas mais interessantes. Como cada extremidade dessa molécula de IgG-heparina-PF4 pode ligar-se a uma plaqueta, é possível haver ligação cruzada das plaquetas por uma única molécula. Assim, haveria ligação de uma plaqueta através da interação receptor Fc-IgG, enquanto outra se ligaria através da interação PF4-receptor de PF4. Muitas plaquetas poderiam interagir dessa maneira, resultando em agregação plaquetária e, conseqüentemente, em ativação das plaquetas. Clinicamente, isso diminui o número de plaquetas circulantes, produzindo trombocitopenia, porém o processo também pode levar à formação de um trombo no local de ativação. Por conseguinte, apesar de a heparina ser o anticoagulante utilizado com mais freqüência, ela pode, nesse caso, realmente provocar coagulação. Além disso, a ativação das plaquetas através desse mecanismo leva a quantidades aumentadas de PF4 circulante, que pode ligar-se a um maior número de heparina, continuando o ciclo. O PF4 em excesso também pode ligar-se à superfície endotelial através dos glicosaminoglicanos semelhantes à heparina já descritos. Por conseguinte, é possível que os anticorpos dirigidos contra o complexo heparina-PF4 liguem-se também às células endoteliais, o que pode resultar em lesão dessas células, aumentando ainda mais o risco de trombose local pela geração de fator tecidual e, por fim, trombina. Finalmente, há algumas evidências de que os macrófagos podem liberar fator tecidual em resposta a esses anticorpos, estimulando a cascata da coagulação. Essa síndrome é denominada **trombocitopenia e trombose induzidas por heparina**.

## Patologia

O esfregaço de sangue periférico não é acentuadamente anormal, a não ser que as contagens de plaquetas estejam abaixo de cerca de 75.000/$\mu\ell$, sendo habitualmente apenas anormal devido ao número relativamente pequeno de plaquetas presen-

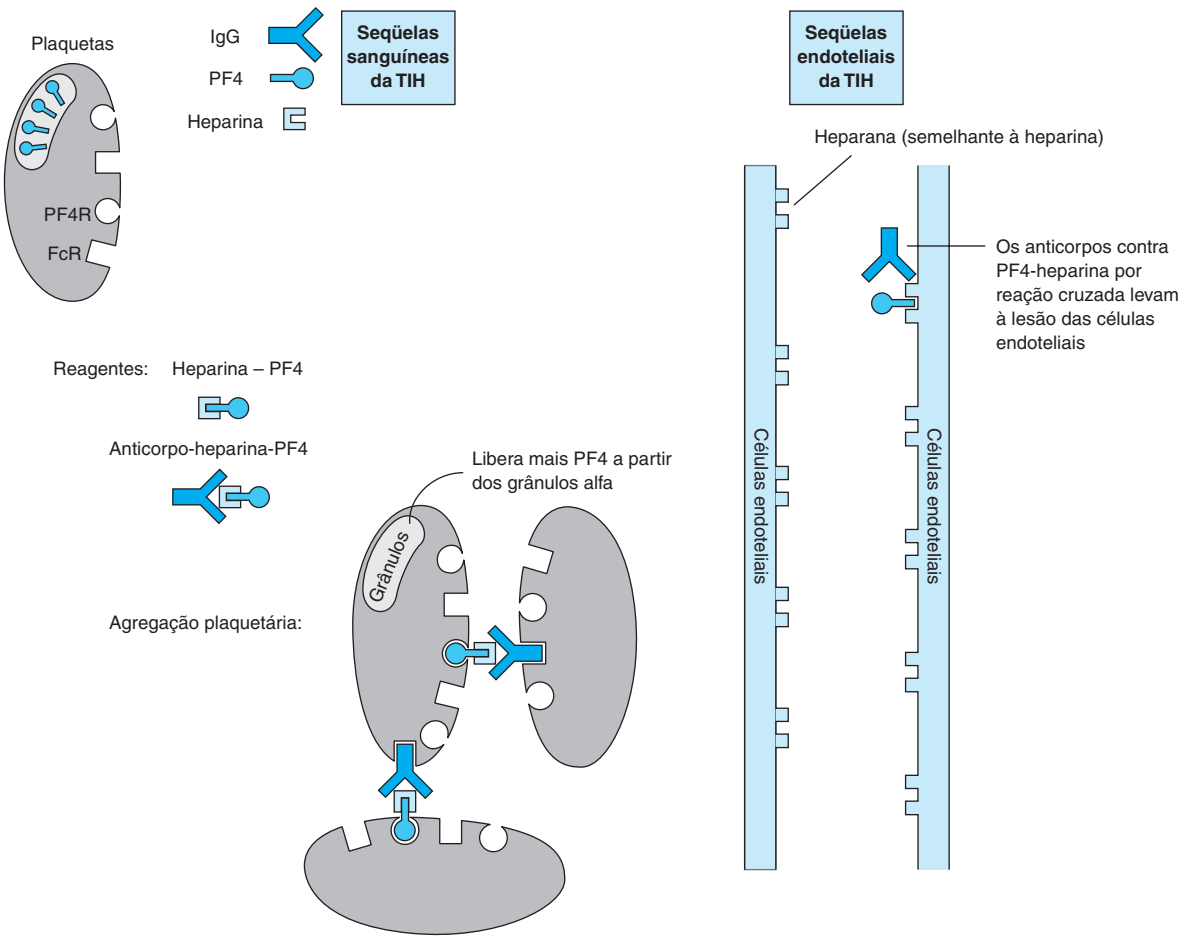



***Fig. 6.12*** Patogenia da trombocitopenia induzida por heparina (TIH). A IgG é o anticorpo dirigido contra o complexo heparina-PF4. As plaquetas podem ligar-se entre si e serem ativadas através da interação IgG-receptor Fc ou da interação PF4-receptor PF4 ou ambas. Por conseguinte, podem ocorrer agregação e formação de trombo. Além disso, a IgG pode ligar-se ao complexo heparana-PF4 ligado à célula endotelial e causar lesão vascular, podendo provocar também a formação de trombo.

tes. Todavia, a morfologia das plaquetas costuma ser normal, embora possam ser observadas grandes plaquetas. Essas plaquetas grandes são mais imaturas e representam uma compensação da medula óssea para a baixa contagem de plaquetas do sangue periférico, com aumento da produção de plaquetas a partir dos megacariócitos. Embora certos fármacos — em particular, a heparina — possam causar agregação plaquetária *in vivo* e *in vitro*, esse efeito habitualmente não é aparente no exame do esfregaço sanguíneo.

Em geral, a medula óssea possui aspecto normal, embora o número de megacariócitos possa estar relativamente aumentado, refletindo, presumivelmente, uma tentativa de aumentar o número de plaquetas (fragmentos de megacariócitos) na circulação. Entretanto, em alguns casos de trombocitopenia imunologicamente mediada, pode-se observar um número diminuído de megacariócitos. Existem muitas hipóteses para explicar porque isso pode ocorrer, todavia, significa mais provavelmente que a combinação antigênica de fármaco-proteína plaquetária também está ocorrendo nos megacariócitos, de modo que tanto estes quanto as plaquetas na circulação periférica são imunologicamente destruídos. Essa destruição naturalmente não envolveria o baço, exigindo destruição das células dependentes de anticorpo.

Nos pacientes que desenvolvem trombocitopenia e trombose induzidas por heparina são observados trombos relativamente ricos em plaquetas, em comparação com os trombos "típicos" que ocorrem em outras situações. São descritos como "coágulos brancos". Além disso, os trombos têm mais tendência a ser arteriais, enquanto os coágulos típicos encontram-se, em sua maioria, em veias profundas (ver discussão adiante).

### Manifestações clínicas

Embora a contagem de plaquetas na trombocitopenia imunologicamente mediada possa ser extremamente baixa (<10.000/μℓ), em comparação com um valor normal de mais de 150.000/μℓ, é incomum haver sangramento significativo. Com mais freqüência, observa-se a formação fácil de equimoses com traumatismo mínimo. Na presença de contagens plaquetárias inferiores a cerca de 5.000/μℓ, podem aparecer espontaneamente hemorragias puntiformes (**petéquias**) na pele ou nas mucosas. Essas petéquias são autolimitadas, visto que os fatores da coagulação no plasma ainda estão intactos, e é necessário apenas um pequeno número de plaquetas agregadas para fornecer o fosfolipídio em quantidades adequadas para cascata da coagulação.

A relação entre a probabilidade de sangramento e a contagem de plaquetas não é linear. O teste do **tempo de sangramento**, que é utilizado clinicamente para avaliar a função plaquetária, só começa a se tornar anormalmente prolongado quando a contagem de plaquetas é inferior a 90.000/μℓ. É pouco provável que ocorra sangramento espontâneo até que as contagens plaquetárias estejam abaixo de 20.000/μℓ, porém a sua ocorrência ainda é incomum com contagens inferiores acerca de 5.000/μℓ. Isso pressupõe que esses pacientes não apresentam outras anormalidades da hemostasia, o que nem sempre é verdade. Por exemplo, o ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária e aumenta a probabilidade de sangramento. Quando ocorre em conseqüência de trombocitopenia, o sangramento é mais freqüentemente das mucosas ou superficial na pele. É observado mais comumente na forma de epistaxe; contudo, pode-se observar a ocorrência de sangramento das gengivas, do trato GI ou até mesmo da mucosa da bexiga.

Entretanto, conforme assinalado anteriormente, quando a trombocitopenia imune surge em conseqüência do uso de heparina, pode ocorrer coagulação paradoxal em lugar de sangramento. Isso pode produzir um quadro muito confuso, visto que a heparina pode ter sido administrada terapeuticamente para outra trombose; pode ser difícil saber se a nova trombose representa uma extensão do coágulo inicial, ou uma nova trombose atribuível à heparina. Todavia, a ocorrência de trombocitopenia simultânea fornece um indício.

Quando ocorrem trombocitopenia e trombose induzidas por heparina, as manifestações clínicas da nova trombose irão depender do local do trombo. A maioria dos estudos acerca desse distúrbio sugere que, quando ocorre, a trombose aparece no local de lesão ou anormalidade vascular prévia. Por conseguinte, nos pacientes com doença vascular aterosclerótica, as tromboses arteriais são muito mais comuns do que em qualquer outro distúrbio trombótico. Os pacientes apresentam rápido início de dor intensa, habitualmente em uma extremidade, com membro pálido e frio. Os pulsos estão ausentes. Esse quadro pode ser potencialmente fatal ou, no mínimo, ameaçar o membro, devido à interrupção do fluxo de oxigênio para a área afetada, podendo ser necessária a remoção de emergência do coágulo ou a realização de cirurgia de derivação vascular. Os coágulos venosos também ocorrem de modo semelhante aos coágulos venosos típicos (ver discussão mais adiante).



### AUTO-AVALIAÇÃO

**23.** *Qual a categoria mais comum de causa da trombocitopenia?*

**24.** *Cite os anticorpos contra a proteína plaquetária implicados na patogenia da trombocitopenia induzida por heparina.*

**25.** *Através de qual mecanismo a trombocitopenia induzida por heparina pode, na realidade, aumentar a formação de coágulos?*

**26.** *Qual o sangramento importante e incomum na trombocitopenia induzida por fármacos?*

## DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO

### *1. Os estados de hipercoagulabilidade hereditários*

### Etiologia

A formação de coágulos sanguíneos em vasos normais sob os demais aspectos é definitivamente anormal, visto que o sistema da coagulação nos mamíferos é equilibrado tanto positiva quanto negativamente por inúmeros fatores. Entretanto, existem diversas doenças que resultam em coagulação anormal (**trombose**). Os estados anormais da coagulação podem ser primários, quando as anormalidades são devidas a predisposições genéticas que envolvem os próprios fatores de coagulação, ou secundários (*i. e.*, adquiridos), devido a alterações nos fatores de coagulação, nos vasos sanguíneos ou no fluxo sanguíneo.

Conforme observado inicialmente pelo patologista Virchow, há mais de 150 anos, existem três fatores contribuintes possíveis para a formação de um coágulo anormal (trombo): diminuição do fluxo sanguíneo, lesão ou inflamação vascular e alterações nas propriedades intrínsecas do sangue. As alterações fisiológicas persistentes em qualquer um desses três fatores (tríade de Virchow) são designadas como "estados hipercoaguláveis".

Todos os estados hipercoaguláveis primários ou hereditários são defeitos genéticos autossômicos dominantes. Isso significa que os portadores (heterozigotos) são afetados. Com exceção da hiperprotrombinemia, todos levam a uma redução apenas moderada (50%) nos níveis dos fatores relevantes. Apesar da queda relativamente modesta, os indivíduos acometidos têm predisposição a trombose anormal. Esses distúrbios são relativamente raros na população geral, porém respondem por uma porcentagem significativa de pacientes jovens que são atendidos com tromboses. Os estados específicos discutidos a seguir incluem a resistência à proteína C ativada (a anormalidade encontrada com mais freqüência), a deficiência de proteína C, a deficiência de proteína S, a deficiência de antitrombina III e a anormalidade da protrombina 20210 AG. A hiper-homocisteinemia, um erro inato do metabolismo, também é um estado hipercoagulável hereditário; entretanto, como não envolve a cascata da coagulação, esse distúrbio não é discutido aqui de modo pormenorizado.

## Patogenia

Na cascata da coagulação, o fator V ativado (Va) desempenha um papel central (Fig. 6.13). É necessário para a ativação significativa do fator X (em Xa), que é o fator de controle central envolvido em toda a cascata. Por conseguinte, o fator Va representa um excelente ponto de controle negativo, de modo que, uma vez iniciada a formação do coágulo, ele não prossegue sem controle.

A proteína C constitui o principal inibidor do fator Va. Apesar de ser um fator anticoagulante, sua produção depende da γ-carboxilação dependente da vitamina K, à semelhança dos fatores da coagulação II, VII, IX e X. A proteína C, quando ativada pela presença da coagulação que gera trombina, cliva o fator Va em uma forma inativa, com conseqüente redução da ativação do fator X. Entretanto, a proteína C por si só influencia apenas fracamente o fator Va; seu efeito negativo sobre esse fator é potencializado por um co-fator protéico, proteína S.

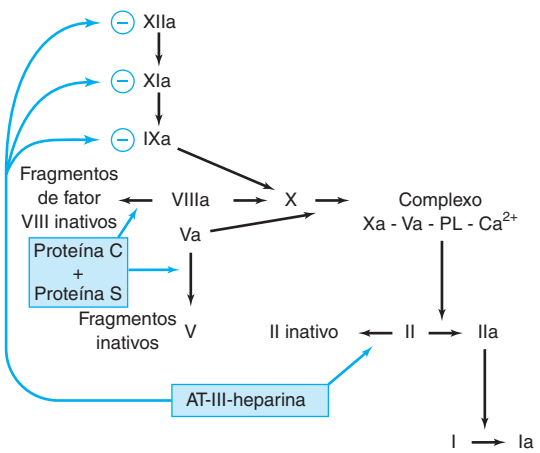



***Fig. 6.13*** Papel central do fator V no controle da cascata da coagulação. A ação de cada um dos fatores de controle negativo — proteína S, proteína C e antitrombina III, é mostrada em cor.

Entretanto, o fator V não fornece o único ponto de controle negativo. A proteína C também inibe o fator VIIIa ativado. Os fatores II, IX, X, XI e XII (as serina proteases) são inibidos por uma molécula diferente, a antitrombina III (AT-III). A própria ação da AT-III também é regulada e depende altamente da ligação de um acelerador, a heparina, ou de moléculas semelhantes presentes em quantidades abundantes ao longo das células endoteliais, que revestem a vasculatura. As evidências sugerem que a AT-III também pode inibir o complexo fator VII-fator tecidual.

O fato de que as deficiências de proteína S, proteína C e de atividade de antitrombina III provocam trombose clinicamente significativa demonstra um importante conceito: é a ausência de atividade anticoagulante adequada, mais do que a produção excessiva de atividade pró-coagulante, que caracteriza a maioria dos estados de hipercoagulabilidade.

### A. Resistência à Proteína C Ativada

A resistência à proteína C ativada constitui o estado hipercoagulável hereditário mais comum, sendo a anormalidade observada em até 2 a 5% da população geral heterozigota. Em um grande número de pacientes, foi constatada uma resistência à proteína C ativada em até 25% deles, que apresentaram trombose venosa sem evento desencadeante. A maioria dos casos deve-se a uma mutação de um único par de bases do DNA no gene do fator V, onde a guanina (G) é substituída por adenina (A). Essa alteração em uma única base leva à substituição da arginina pelo aminoácido glutamina na posição 506, sendo o fator V alterado designado como "fator V de Leiden", em homenagem à cidade dos países baixos onde foi descoberto pela primeira vez. Essa substituição de aminoácido altera a conformação tridimensional do local de clivagem no interior do fator Va, onde a proteína C ativada liga-se normalmente para inativá-lo. Por conseguinte, as moléculas de fator Va continuam aumentando a conversão da protrombina em trombina (fator IIa) pelo fator Xa, de modo que a coagulação não é inibida.

### B. Deficiência de Proteína C

A deficiência de proteína C provavelmente é muito comum; até 1 em cada 200 indivíduos na população é heterozigoto. Conforme já assinalado, a proteína C inativa os fatores Va e VIIIa, porém necessita da proteína S para a sua própria ação. Ela também depende da presença do fosfolipídio plaquetário e de cálcio. Na deficiência de proteína C ocorre menor inibição do complexo de protrombinase, levando a uma formação relativamente não-restrita de coágulos. Normalmente, parte da trombina gerada na cascata liga-se a uma proteína da célula endotelial, a trombomodulina, e esse complexo ativa inicialmente a proteína C. Por conseguinte, essa "alça de retroalimentação negativa" é perdida na deficiência de proteína C.

Entretanto, essa deficiência não é uma doença, em contraste com a anormalidade do fator V de Leiden discutida anteriormente. São observadas anormalidades tanto quantitativas quanto qualitativas em diferentes famílias.

### C. Deficiência de Proteína S

A deficiência de proteína S também é um distúrbio heterogêneo incomum. Com mais freqüência são observadas quantidades anormais de proteína S normal, embora existam também

anormalidades na estrutura da proteína S. Na cascata da coagulação, quando os fatores Va e Xa são complexados, o local de inativação do fator Va é "oculto" da proteína C. A proteína S, que não é uma protease, expõe esse local de modo que a proteína C possa clivar o fator Va. Em virtude da importância vital da proteína S, a sua deficiência leva à ação pró-coagulante desregulada do fator Xa.

### D. Deficiência de Antitrombina III

A deficiência de antitrombina III (AT-III) é menos comum do que os distúrbios anteriormente discutidos, com prevalência de um entre vários milhares de indivíduos. A AT-III não apenas liga-se à trombina e a inibe (daí o seu nome), como também exerce esses efeitos sobre as formas ativadas dos fatores IX, X, XI e XII e, talvez, do complexo fator VII-fator tecidual. Ao contrário da clivagem proteolítica do fator Va pela proteína C, a AT-III liga-se a cada fator, bloqueando diretamente as suas atividades. A AT-III não é uma enzima. Essa ação é acelerada — até 2.000 vezes — de modo reversível pela molécula anticoagulante, a heparina. Por conseguinte, na deficiência de AT-III, ocorre desequilíbrio de múltiplas etapas da coagulação, e a cascata da coagulação pode prosseguir sem qualquer restrição. A exemplo das deficiências de proteína S e de proteína C, pode haver um defeito quantitativo ou qualitativo da AT-III em determinada família, produzindo a mesma síndrome clínica.

### E. Hiperprotrombinemia

A ocorrência de uma mutação na região não-traduzida do gene da protrombina (mutação de um único par de bases, denominada 20210 AG) está associada a níveis plasmáticos elevados de protrombina e risco aumentado de trombose. Presumivelmente, isso leva a uma geração excessiva de trombina quando o complexo de protrombinase é ativado. Trata-se, provavelmente, do segundo estado hipercoagulável hereditário mais comum depois do fator V de Leiden. É a primeira trombofilia hereditária associada à produção excessiva de fatores pró-coagulantes.

## Patologia

As características patológicas dos trombos nos estados hipercoaguláveis são indistinguíveis daquelas observadas em indivíduos geneticamente normais ao exame quanto a anatomia macroscópica ou exame microscópico, exceto pela maior probabilidade de ocorrência de coágulo em locais incomuns nos estados hipercoaguláveis. (Ver seção sobre Manifestações clínicas.)

As características patológicas dos estados hipercoaguláveis hereditários consistem, em sua maioria, em anormalidades laboratoriais, e os achados dependem dos testes solicitados. Na avaliação de pacientes com suspeita de estado hipercoagulável hereditário são observados dois tipos básicos de anormalidades. O primeiro tipo é quantitativo: ensaios imunológicos específicos podem determinar a quantidade relativa das proteínas C e S, antitrombina III ou fibrinogênio no soro de determinado paciente; todavia, não avaliam a função de nenhuma dessas moléculas. O segundo tipo é qualitativo: os ensaios para a atividade (mais do que a quantidade) de proteína C ou de proteína S medem a capacidade (ou incapacidade) da proteína C ou da proteína S do paciente de prolongar o tempo de coagulação *in vitro*. A resistência à proteína C ativada pode ser avaliada com um ensaio de coagulação diferente; todavia, em geral, a presença da mutação específica no fator V de Leiden é avaliada pela reação da cadeia em polimerase, visto que a seqüência completa da molécula é conhecida. A reação em cadeia da polimerase também é utilizada para detectar a anormalidade da protrombina 20210 AG. Os níveis de protrombina também podem ser determinados e encontram-se consistentemente no quartil superior dos níveis de protrombina.

## Manifestações clínicas

Os eventos tromboembólicos observados na prática clínica são, em sua maioria, secundários, e não primários. Em geral, os pacientes apresentam coágulos sanguíneos nas veias profundas das pernas por duas razões: (1) devido ao fluxo sanguíneo lento (nas veias de alta capacitância e baixo fluxo), em comparação com outros locais, particularmente quando inativos (acamados após cirurgia ou devido a alguma doença); e (2) devido à maior tendência dos membros a sofrer lesão, em comparação com o tronco. O traumatismo provoca compressão ou lesão dos vasos sanguíneos; em conseqüência, dois elementos da tríade de Virchow são mais facilmente observados nas pernas do que em outros locais.

Esses coágulos venosos nas pernas (comumente designados como tromboses venosas profundas [TVP]) manifestam-se habitualmente com dor, edema e eritema abaixo do nível do trombo, com pulsos arteriais normais e perfusão das extremidades distais. Como o retorno de sangue à circulação central é bloqueado nesses vasos de alta capacitância, as veias colaterais superficiais logo abaixo da pele podem estar proeminentes e ingurgitadas. O edema é mecânico, visto que o fluxo sanguíneo arterial normal prossegue para a extremidade, enquanto o retorno venoso está comprometido, provocando ingurgitamento. A dor surge primariamente em conseqüência do edema isoladamente, mas também pode ocorrer devido à elevação do ácido láctico nos músculos das pernas. Isso ocorre quando a pressão nas pernas aumenta a ponto de comprometer o fluxo sanguíneo arterial e o suprimento adequado de oxigênio a esses músculos.

A embolia pulmonar, que constitui a principal fonte de morbidade e mortalidade após TVP do membro inferior, manifesta-se, tipicamente, na forma de dificuldade respiratória de início agudo, hipoxemia e história sugerindo TVP inicial, cujo trombo se desprendeu e migrou pelo lado direito do coração até o sistema arterial pulmonar. A presença do coágulo bloqueia o fluxo sanguíneo do coração para uma porção do pulmão; por conseguinte, o sangue que retorna do pulmão para o coração não está totalmente oxigenado. O grau de hipoxemia depende da quantidade de fluxo sanguíneo bloqueado e do paciente ter ou não alguma doença pulmonar subjacente.

As manifestações clínicas de todos os estados hipercoaguláveis são semelhantes; entretanto, existem algumas diferenças interessantes. As TVP tendem a ocorrer (na presença ou não de um estado hipercoagulável) em pacientes com história de traumatismo, gravidez, uso de anticoncepcionais orais ou imobilidade, porém raramente acometem adolescentes ou adultos jovens. Deve-se suspeitar dos estados hipercoaguláveis hereditários em pacientes que sofrem evento tromboembólico, habitualmente quando são jovens ou apresentam coágulos recorrentes. Naturalmente, deve-se suspeitar em particular dos eventos que ocorrem sem qualquer risco específico. Devido ao padrão dominante de herança, surge uma suspeita quando outros membros da família já tiveram problemas de coagulação, ressaltando assim a importância de obter uma história familiar.

Apesar das anormalidades distintas da coagulação, as tromboses ainda ocorrem, em sua maioria, em locais habituais (*i. e.*, nas veias profundas das pernas, com ou sem embolia pulmonar). Entretanto, outros locais incomuns são muito mais prováveis do que nos pacientes sem distúrbio subjacente da coagulação, como o seio sagital do crânio ou as veias mesentéricas do abdome. Apesar da tendência à coagulação, as tromboses arteriais são extremamente raras.

É interessante observar que nem todos os pacientes com estado hipercoagulável hereditário desenvolvem tromboses sintomáticas, e isso se aplica particularmente aos heterozigotos. Cada distúrbio é ligeiramente diferente, talvez devido à redundância dos fatores na cascata da coagulação; além disso, a penetrância de cada um desses estados varia em cada paciente, devido a fatores que ainda não foram elucidados. Por esse motivo, muitos pacientes procuram assistência médica com um coágulo localizado em uma região "habitual" com um fator de risco "típico": pessoas que sofreram lesão, tiveram um membro imobilizado, foram submetidos a cirurgia ou mulheres grávidas.

As deficiências de proteína C ou de proteína S homozigotas têm maior tendência a causar doença. Ambas as afecções resultam habitualmente em trombose, que é fatal no início da vida (púrpura fulminante neonatal), embora alguns pacientes possam não necessitar de atendimento médico até a adolescência, mesmo com essas afecções profundas. Os heterozigotos para deficiência de proteína C, na verdade, não têm tendência a desenvolver trombose durante a vida, embora a probabilidade de fazê-lo seja cerca de seis vezes maior do que na população geral. Observa-se uma tendência semelhante para o estado heterozigoto da deficiência de proteína S.

A deficiência de antitrombina III é o próximo distúrbio mais significativo em termos de probabilidade de desenvolvimento de trombose; observa-se um risco de cerca de 85% de desenvolvimento de coágulo durante a vida na presença dessa anormalidade, mesmo nos indivíduos heterozigotos.

A situação é complexa no caso da resistência à proteína C ativada. A proteína C e a proteína S ainda podem clivar o fator VIIIa, e a anormalidade do fator V constitui uma insensibilidade mais relativa do que absoluta à proteína C ativada. Continua havendo um controle negativo da cascata da coagulação na etapa do fator X pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI).

Os heterozigotos para a resistência à proteína C ativada provavelmente representam mais de 33% de todos os pacientes com tromboses familiares. Entretanto, o risco de um indivíduo de desenvolver um coágulo é menor do que na deficiência de proteína S ou de proteína C. É cerca de cinco vezes maior do que no indivíduo não afetado.

Até mesmo o fator V de Leiden homozigoto não causa inevitavelmente trombose. Foram descritas cuidadosamente famílias em que as mulheres homozigotas tiveram repetidas gestações sem nenhuma dificuldade. Esse fato é um tanto surpreendente, visto que a gravidez, que por si só constitui um estado hipercoagulável, leva à redução na concentração de proteína S, uma situação que deveria ocasionar amplificação da resistência à proteína C. Entretanto, os estudos de controle de casos sugerem um aumento de pelo menos 30 vezes no risco de trombose em relação à população geral para homozigotos com fator V de Leiden.

Os indivíduos com mutação 20210 AG da protrombina são quase todos heterozigotos e apresentam um risco de trombose aproximadamente três vezes maior do que a população geral.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**27.** *Qual a tríade de Virchow de fatores que predispõem à formação de coágulos intravasculares?*

**28.** *Quais as proteínas cuja deficiência pode resultar em tromboses clinicamente significativas?*

**29.** *Qual a base da resistência à proteína C ativada?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 16

*Um homem de 65 anos de idade, anteriormente com boa saúde, procura atendimento médico com queixa de fadiga de 3 meses de duração. A anamnese revela fraqueza difusa e respiração ofegante ao subir uma ladeira ou mais de um lance de escada. Todos esses sintomas agravaram-se lentamente com o decorrer do tempo. Não há outras queixas, e a revisão dos sistemas é negativa. O paciente não tem nenhuma história clínica, social ou familiar significativa. Ao exame físico, apresenta-se ligeiramente pálido, com sinais vitais normais. O exame físico é inespecífico, exceto pelo exame retal, que revela fezes marrons guaiaco-positivas (indicando a presença de sangue nas fezes). O hemograma revela anemia.*

Questões

**A.** *Qual o tipo mais provável de anemia nesse homem? Qual a provável causa subjacente?*

**B.** *Qual o mecanismo que faz esse distúrbio resultar em anemia?*

**C.** *O que poderíamos esperar descobrir no esfregaço de sangue periférico?*

**D.** *Que outros testes poderiam ser solicitados para confirmar o diagnóstico?*

**E.** *Qual o mecanismo fisiopatológico da fadiga, fraqueza e dificuldade respiratória desse paciente? Por que ele está pálido?*

### CASO 17

*Uma mulher negra de 58 anos procura a unidade de emergência com queixas de fadiga e fraqueza progressivas no decorrer dos últimos 6 meses. Sente dificuldade respiratória quando caminha várias quadras. Na revisão dos sistemas, a paciente menciona uma diarréia discreta. Percebeu também a ocorrência de entorpecimento e formigamento intermitentes nos membros inferiores e perda do equilíbrio ao caminhar. Nega outros sintomas neurológicos ou cardíacos e não tem nenhuma história de fezes de cor preta ou sanguinolentas ou outra perda de sangue. Ao exame físico, a paciente apresenta taquicardia de 110 bpm; os outros sinais vitais estão dentro dos*

*limites normais. O exame da cabeça e do pescoço é notável pela palidez das conjuntivas e língua vermelho-vivo com perda das papilas. O exame cardíaco revela ritmo regular rápido com sopro sistólico 2/6 na borda esternal esquerda. O exame do pulmão, abdome e toque retal são normais. O exame neurológico revela uma diminuição da sensação ao toque leve e vibração nos membros inferiores. Pede-se ao hematologista de plantão que examine a paciente devido ao baixo hematócrito.*

Questões

**A.** *Qual a deficiência de vitamina que provavelmente causa a anemia dessa mulher? Como essa deficiência resulta em anemia?*

**B.** *Quais os achados esperados no esfregaço de sangue periférico? Que outros testes sanguíneos podem ser solicitados, e quais os resultados previstos? Que teste poderia diferenciar as diversas causas dessa deficiência vitamínica?*

**C.** *A avaliação revela anemia perniciosa. Qual a patogenia dessa doença? Qual a evidência que sustenta uma origem auto-imune?*

**D.** *Qual o mecanismo fisiopatológico dos sintomas de taquicardia, parestesias e comprometimento da propriocepção dessa mulher?*

## CASO 18

*Um menino de 6 anos de idade é atendido no departamento de emergência pediátrico. A mãe declara que o filho está com 3 dias de mal-estar geral e febre de 38,5°C. Não há nenhum outro sintoma localizado. A história clínica é notável pela ocorrência de múltiplas doenças febris. A mãe declara: "parece que ele adoece a cada mês". O exame físico é notável pela presença de linfadenopatia cervical e úlceras orais. O hemograma revela uma contagem de neutrófilos de 200/$\mu\ell$. O paciente é internado. A hemocultura e as culturas de urina e do líquido cefalorraquidiano são negativas, e, dentro de 48 h, a contagem dos neutrófilos normaliza-se. O paciente recebe alta.*

*Poucas semanas depois, o menino volta ao departamento de emergência com o mesmo quadro. O pediatra residente interna o paciente para uma avaliação minuciosa da febre e neutropenia. Considera-se o diagnóstico de neutropenia cíclica.*

Questões

**A.** *Qual a provável patogenia da neutropenia cíclica? Que evidência apóia essa teoria?*

**B.** *Que aspectos do quadro desse menino sustentam o diagnóstico de neutropenia cíclica? Qual a evolução clínica esperada?*

**C.** *Pressupondo que o diagnóstico de neutropenia cíclica seja correto, quais os achados esperados no esfregaço de sangue periférico? Qual seria o resultado do exame de medula óssea nessa segunda internação? Que resultados devem ser esperados dentro de 2 semanas?*

## CASO 19

*Um homem de 36 anos de idade foi internado após sofrer múltiplas fraturas dos membros inferiores quando se atirou de um prédio de três andares em uma tentativa de suicídio. As fraturas exigiram reparo cirúrgico. O paciente não tem nenhuma história clínica significativa. As medicações atuais incluem morfina para a dor e heparina subcutânea para profilaxia contra a trombose venosa profunda. Solicita-se uma consulta com um hematologista devido a uma queda da contagem plaquetária. Ao exame físico, o paciente apresenta múltiplas equimoses, e ambos os membros inferiores estão engessados. O exame é normal sob os demais aspectos. Os exames laboratoriais realizados nesses últimos dias revelam uma contagem de plaquetas que caiu de 170.000/$\mu\ell$ por ocasião da internação para 30.000/$\mu\ell$ depois de 5 dias.*

Questões

**A.** *Qual a causa mais provável da trombocitopenia nesse homem?*

**B.** *Quais os mecanismos pelos quais algumas vezes a heparina provoca trombocitopenias?*

**C.** *Quais as possíveis conseqüências clínicas da trombocitopenia desse paciente?*

## CASO 20

*Uma mulher de 23 anos chega à unidade de emergência com dificuldade respiratória de início agudo como principal queixa. A dificuldade respiratória está associada a dor torácica do lado direito, que aumenta na inspiração. Nega a ocorrência de febre, calafrios, tosse ou outros sintomas respiratórios. Tampouco apresenta edema dos membros inferiores. Não esteve doente, nem acamada ou imobilizada por um período prolongado de tempo. A história clínica é notável por um episódio, ocorrido há cerca de 2 anos, de trombose venosa profunda no membro inferior direito enquanto estava tomando anticoncepcionais orais. Tem estado com boa saúde e, no momento, não está tomando nenhum medicamento. A história familiar revela que o pai morreu de embolia pulmonar. Ao exame físico, apresenta-se ansiosa e com dificuldade respiratória discreta. Apresenta taquicardia de 110 bpm, com freqüência respiratória de 20/min. Não tem febre, e a pressão arterial é estável. O restante do exame físico é normal. A radiografia de tórax também é normal. A cintigrafia de ventilação-perfusão revela uma alta probabilidade de embolia pulmonar. Em virtude de sua história pregressa de trombose venosa profunda, suspeita-se de um estado hipercoagulável.*

Questões

**A.** *Qual a tríade de Virchow de fatores de predisposição para trombose venosa? Quais os componentes da tríade que podem ser encontrados nessa paciente?*

**B.** *Cite algumas causas de estados hipercoaguláveis hereditários especificamente associadas à cascata da coagulação. Como resultam em hipercoagulabilidade?*

**C.** *Como essa mulher poderia ser avaliada à procura de um estado hipercoagulável hereditário?*

# BIBLIOGRAFIA


## Hematologia geral

Beutler E *et al*: *Williams Hematology*, 6th ed. McGraw-Hill, 2000.

Colman RW *et al*: *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Hoffman R *et al*: *Hematology: Basic Principles and Practice*, 4th ed. Churchill Livingstone, 2004.

## Anemia ferropriva

Brugnara C: Iron deficiency and erythropoiesis: New diagnostic approaches. Clin Chem 2003;29:1573.

Cook JD *et al*: The quantitative assessment of body iron. Blood 2003;101:3359.

Frewin R *et al*: ABC of clinical haematology: Iron deficiency anaemia. BMJ 1997;314:360.

## Anemia perniciosa

Andrès E *et al*: Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004;171:251.

Carmel R: Current concepts in cobalamin deficiency. Annu Rev Med 2000; 51:357.

Toh B-H *et al*: Pernicious anemia. N Engl J Med 1997;337:1441.

## Neutropenia cíclica

Aprikyan AA *et al*: Impaired survival of bone marrow hematopoietic progenitor cells in cyclic neutropenia. Blood 2001;97:147.

Dale DC *et al*: Cyclic neutropenia. Semin Hematol 2002;39:89.

Wright DG *et al*: Human cyclic neutropenia: Clinical review and long-term follow-up of patients. Medicine 1981;60:1.

## Trombocitopenia induzida por fármacos

Burgess JK: Molecular mechanisms of drug-induced thrombocytopenia. Curr Opin Hematol 2001;8:294.

George JN *et al*: Drug-induced thrombocytopenia: A systematic review of published case reports. Ann Intern Med 1998;129:886.

Lindhoff-Last E *et al*: Determination of heparin-platelet factor 4-IgG antibodies improves diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol 2001;113:886.

Warkentin TE, Kelton JG: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2001;344:1286.

Wazny DW, Ariano RE: Evaluation and management of druginduced thrombocytopenia in the acutely ill patient. Pharmacotherapy 2000; 20:292.

## Estados hipercoaguláveis

Bertina RM: Introduction: Hypercoagulable states. Semin Hematol 1997; 34:167.

Seligsohn U, Lubetsky A: Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med 2001;344:1222.

Spek CA, Reitsma PH: Genetic risk factors for venous thrombosis. Mol Genet Metab 2000;71:51.

# Distúrbios do sistema nervoso

7

*Robert O. Messing, MD*

As funções principais do sistema nervoso são detectar, analisar e transmitir informações. As informações são coletadas pelos sistemas sensoriais, integradas pelo cérebro e utilizadas para gerar sinais enviados às vias motoras e autonômicas para o controle dos movimentos e das funções viscerais e endócrinas. Essas ações são controladas pelos neurônios, que são interconectados para formar redes de sinalização, como os sistemas motor e sensorial. Além dos neurônios, o sistema nervoso possui células neurogliais que desempenham várias funções imunológicas e de sustentação e modulam as atividades dos neurônios. O entendimento da fisiopatologia das doenças do sistema nervoso requer conhecimentos da biologia dos neurônios e das células gliais bem como da anatomia das redes neurais. A primeira parte deste capítulo revisa aspectos básicos da histologia, da fisiologia celular e da anatomia do sistema nervoso.

O entendimento das causas das doenças neurológicas requer conhecimentos dos mecanismos moleculares e bioquímicos. As descobertas nos campos da biologia molecular e da genética geraram informações importantes quanto aos mecanismos dos diversos estados patológicos. Seis distúrbios neurológicos nos quais alguns dos mecanismos patogenéticos moleculares estão esclarecidos são descritos mais adiante neste capítulo: doenças do neurônio motor, doença de Parkinson, miastenia *gravis*, epilepsia, doença de Alzheimer e acidente vascular encefálico (AVE).

## ESTRUTURA E FUNÇÃO NORMAIS DO SISTEMA NERVOSO

### HISTOLOGIA E BIOLOGIA CELULAR

#### Neurônios

A função principal dos neurônios é receber, integrar e transmitir informações às outras células. Os neurônios consistem em três partes: **dendritos**, que são processos alongados e finos que recebem as informações do ambiente ou dos outros neurônios; **corpo celular**, que contém o núcleo; e **axônio**, que pode ter até 1 m de comprimento e transmite os impulsos aos músculos, às glândulas ou aos outros neurônios (Fig. 7.1). A maioria dos neurônios é multipolar, ou seja, contém um axônio e vários dendritos. Os neurônios bipolares possuem um dendrito e um axônio e são encontrados nos gânglios vestibulares e cocleares, na retina e na mucosa olfatória. Os gânglios sensoriais espinhais contêm neurônios pseudo-unipolares que dispõem de um único processo que emana do corpo celular e divide-se em dois ramos: o primeiro estende-se à medula espinhal e o outro aos tecidos periféricos. Em geral, os axônios e os dendritos ramificam-se profusamente em suas extremidades. A ramificação dendrítica pode ser muito complexa e, por esta razão, um único neurônio pode receber milhares de estímulos. A ramificação dos axônios permite que várias células-alvo recebam simultaneamente uma mensagem gerada em determinado neurônio. Cada ramo do axônio termina na **sinapse** com uma célula adjacente, que é uma estrutura especializada para transferência das informações do axônio aos músculos, às glândulas ou aos outros neurônios. Na maioria dos casos, as sinapses entre neurônios ocorrem entre os axônios e os dendritos, mas também podem ocorrer entre um axônio e um corpo celular, entre dois axônios, ou entre dois dendritos.

Os sinais são propagados eletricamente ao longo dos axônios. Assim como outras células, os neurônios mantêm as dimensões e a osmolaridade celulares principalmente pela ação da $Na^+$-$K^+$ ATPase, que transfere ativamente o $Na^+$ para fora das células em permuta pelo $K^+$. Isso resulta na formação de gradientes de concentração de $Na^+$ e $K^+$ através da membrana celular. A membrana é praticamente impermeável ao $Na^+$, mas a existência de fendas nos canais de $K^+$ permite a saída deste íon das células. Isso gera uma diferença de carga elétrica através da membrana, que se contrapõe ao transporte do $K^+$ para fora da célula. O fluxo dos íons continua até que a força elétrica contrária atinja um valor que anula a força de difusão e que a membrana atinja o **potencial de equilíbrio** do $K^+$ ($E_K$). O $E_K$ é calculado pela equação de Nernst:

$$E_K = 2{,}3 \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

onde

$R$ = constante dos gases (2 kcal $mol^{-1}$ $^oK^{-1}$)
$T$ = temperatura absoluta ($^oK$)
$F$ = constante de Faraday (2,3 x $10^4$ kcal $V^{-1}$ $mol^{-1}$)
$[K^+]_o$ = concentração do $K^+$ fora da célula
$[K^+]_i$ = concentração do $K^+$ dentro da célula

Na maioria dos neurônios, o potencial da membrana em repouso ($E_m$) varia de 50 a 100 mV e situa-se próximo do $E_K$, tendo em vista que a saída do $K^+$ é o determinante principal da diferença de carga através da membrana.

O potencial da membrana pode ser alterado pelo aumento da sua permeabilidade a um outro íon, que leva o potencial da membrana em repouso para perto do potencial de equilíbrio desse íon. Os neurônios são altamente especializados para utilizar as alterações rápidas do potencial da membrana para gerar sinais elétricos. Isso é realizado por meio dos **canais iônicos controlados por voltagem** ou **controlados por ligandos**, que permitem a passagem dos íons $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ ou $Cl^-$ em resposta aos estímulos elétricos ou químicos. Esses

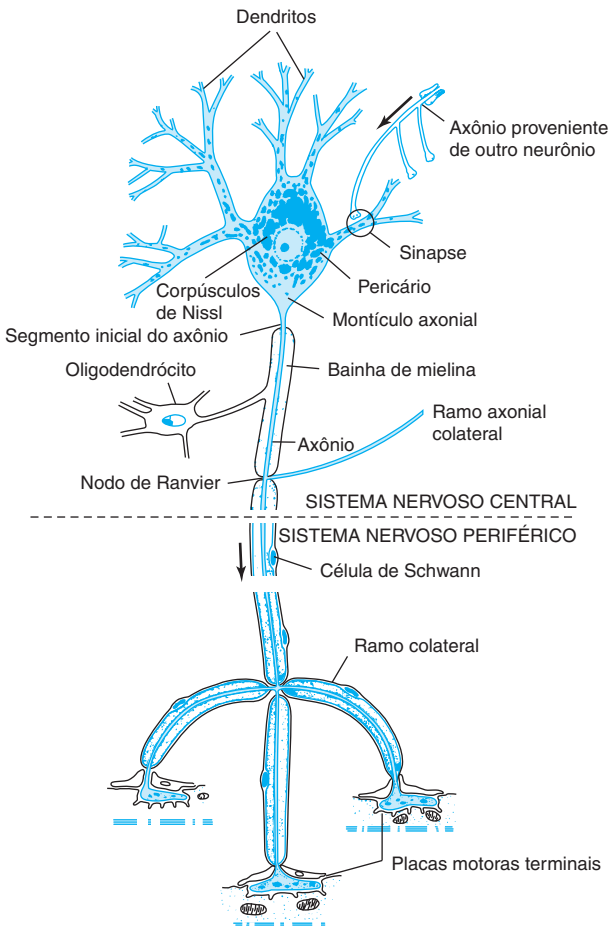



***Fig. 7.1*** Ilustração esquemática de um neurônio motor corado pelo corante de Nissl. A bainha de mielina é sintetizada pelos oligodendrócitos do SNC e pelas células de Schwann do sistema nervoso periférico. Observe as três placas motoras terminais, que transmitem o impulso nervoso para as fibras dos músculos esqueléticos estriados. (Reproduzido, com autorização, de Junqueira L.C, Carneiro J: *Basic Histology*, 10ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

canais são constituídos de complexos protéicos embebidos na membrana lipídica, que formam poros aquosos em comunicação com o interior da célula. Em geral, os canais são seletivos para determinadas espécies de íons. Um arranjo de aminoácidos polares presentes dentro dos canais dependentes de voltagem detecta variações da voltagem e provoca uma alteração de conformação do canal, que modifica a permeabilidade aos íons. Os locais de ligação dos **neurotransmissores** como glutamato, ácido γ-aminobutírico (GABA), glicina e acetilcolina estão localizados nos canais controlados por ligandos e, quando estão ocupados, induzem uma alteração de conformação que abre os canais.

Os sinais elétricos são propagados nos neurônios porque a variação da voltagem através da membrana de uma parte da célula é propagada para outras partes. A difusão passiva de uma variação da voltagem enfraquece com o aumento da distância até sua origem, a menos que processos dependentes de energia amplifiquem o sinal. A difusão passiva dos sinais elétricos funciona bem a curtas distâncias e é um dos principais mecanismos para a propagação dos sinais nos dendritos. Contudo, a comunicação por longas distâncias entre os axônios e as terminações nervosas depende de amplificação. Isso é conseguido pela geração de ondas autopropagáveis de excitação, conhecidas como **potenciais de ação**.

O potencial de ação é gerado principalmente pelas alterações dependentes de voltagem na permeabilidade da membrana ao $Na^+$ e $K^+$ (Fig. 7.2). Se um estímulo despolarizante aumentar o potencial da membrana para cerca de – 45 mV, os canais de $Na^+$ controlados pela voltagem abrem e permitem a entrada do $Na^+$ e a despolarização adicional até o $E_{Na}$ (± 50 mV). As áreas adjacentes da membrana são despolarizadas até o limiar de ativação dos canais de $Na^+$, propagando uma onda de despolarização a partir do local do estímulo inicial. O potencial de repouso é restaurado rapidamente por uma combinação de eventos. Primeiramente, os canais de $Na^+$ fecham rapidamente e permanecem em um estado inativo até que o potencial da membrana retorne aos níveis negativos por vários milissegundos. Os canais de $K^+$ dependentes de voltagem abrem à medida que o potencial da membrana atinge patamares máximos, facilitando a saída do $K^+$ das células e trazendo o potencial da membrana de volta ao $E_K$. Os canais de $K^+$ também são inativados, embora mais lentamente do que os canais de $Na^+$, e isso pode hiperpolarizar transitoriamente as células. Em seguida, as permutas iônicas na membrana plasmática e as bombas iônicas neutralizam os fluxos dos íons e, por fim, restauram o estado de equilíbrio.

Os neurônios transmitem quimicamente sinais às outras células nas sinapses (Fig. 7.3). As células pré-sinápticas e pós-sinápticas ficam eletricamente isoladas umas das outras e separadas por uma fenda sináptica estreita. A transmissão dos sinais pela fenda ocorre por meio da liberação de neurotransmissores presentes na terminação do neurônio pré-sináptico. A maioria dos neurotransmissores fica armazenada nas vesículas sinápticas ligadas à membrana e é liberada na fenda sináptica por exocitose dependente do $Ca^+$. A despolarização da terminação nervosa abre os canais de $Ca^+$ controlados por voltagem e estimula a entrada deste íon e a liberação do neurotransmissor. Os neurotransmissores difundem-se pela fenda e ligam-se aos receptores existentes nos canais iônicos controlados por ligandos da membrana pós-sináptica. Isso provoca variações locais da permeabilidade e altera o potencial da membrana da célula pós-sináptica. Se a resposta for despolarizante, um potencial de ação poderá ser gerado se houver quantidades suficientes de canais de $Na^+$ controlados por voltagem nas proximidades e se o potencial da membrana for elevado até seu limiar de ativação. Os canais iônicos controlados por receptor são extremamente seletivos para determinado neurotransmissor e quanto ao tipo de íons que deixam passar, o que determina se as respostas geradas são excitatórias ou inibitórias. Em geral, os **neurotransmissores excitatórios** (p. ex., glutamato) abrem os canais de cátions que permitem a entrada de $Na^+$ ou $Ca^{2+}$ e geram um **potencial pós-sináptico excitatório** despolarizante. Os **neurotransmissores inibitórios** (p. ex., GABA e glicina) abrem os canais de $Cl^-$ e geram um **potencial pós-sináptico inibitório**, que traz a membrana pós-sináptica para mais próximo do $E_{Cl}$ (= – 70 mV). A interrupção do sinal é conseguida pela remoção do neurotransmissor da fenda sináptica. A acetilcolina é hidrolisada pela acetilcolinesterase presente na membrana pós-sináptica. Outros neurotransmissores (p. ex., glutamato) são retirados por transportadores de membrana específicos, que estão presentes nas terminações nervosas ou nas células gliais.

Nem todos os receptores dos neurotransmissores são canais iônicos. Alguns receptores estão acoplados às enzimas celulares que regulam os níveis dos **segundo-mensageiros intracelulares** e modulam as funções dos canais iônicos e de muitas

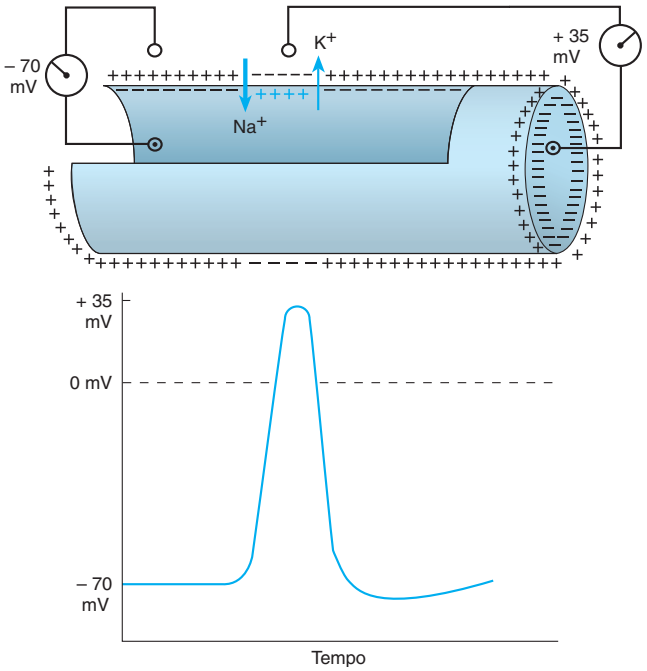



***Fig. 7.2*** Condução do impulso nervoso por uma fibra nervosa não-mielinizada. No axônio em repouso, há uma diferença de –70 mV entre o interior do axônio e a superfície externa da sua membrana (potencial de repouso). Durante a passagem do impulso, quantidades maiores de $Na^+$ (seta grossa) passam para dentro do axônio em comparação com as quantidades de $K^+$ (seta fina) que migram em direção contrária. Conseqüentemente, a polaridade da membrana altera-se (a membrana torna-se relativamente positiva em sua superfície interna) e o potencial de repouso é substituído por um potencial de ação (neste caso, +35 mV). (Reproduzido, com autorização, de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology*, 10ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

outras células. Um dos mecanismos principais pelos quais esses mensageiros regulam os canais iônicos é por meio da facilitação da **fosforilação** das subunidades desses canais. Por exemplo, a ligação do neurotransmissor norepinefrina aos receptores beta-adrenérgicos ativa a enzima **adenililciclase** e estimula a produção do monofosfato de adenosina cíclico (**cAMP**). Por sua vez, o cAMP ativa uma proteinocinase dependente do cAMP, que pode fosforilar os canais de cálcio controlados por voltagem. Em alguns casos, isso prolonga o intervalo durante o qual o canal permanece aberto depois de ser ativado, resultando na entrada de quantidades maiores de $Ca^{2+}$ pelo canal. Outros receptores dos neurotransmissores (p. ex., receptores $\alpha_1$-adrenérgicos, colinérgicos muscarínicos, ou metabotrópicos do glutamato) ficam acoplados à enzima **fosfolipase C**, que catalisa a hidrólise do lipídio fosfatidilinositol-4,5-bifosfato existente na membrana. A ligação do neurotransmissor ao receptor ativa a fosfolipase C a produzir dois segundo-mensageiros: **1,2-diacilglicerol** e **inositol-1,4,5-trifosfato**. O diacilglicerol ativa várias enzimas da família da proteinocinase C, das quais algumas fosforilam canais iônicos e aumentam ou suprimem sua função. O inositol-1,4,5-trifosfato liga-se a um receptor intracelular, que é basicamente um ionóforo do cálcio e permite a liberação deste íon, presente nos depósitos intracelulares, para o citosol. Esse sinal de cálcio ativa várias enzimas dependentes, inclusive as fosfatases e cinases que podem alterar o estado de fosforilação e a função de vários canais iônicos e de outras proteínas celulares.

## Astrócitos

Os astrócitos desempenham várias funções metabólicas, imunológicas, estruturais e de suporte nutricional necessárias ao funcionamento normal dos neurônios. Essas células possuem numerosos processos que irradiam do corpo celular, circundam os vasos sanguíneos e recobrem as superfícies do cérebro e da medula espinhal (Fig. 7.4). Os astrócitos possuem canais iônicos controlados por voltagem e por ligandos e regulam as concentrações do $K^+$ e $Ca^{2+}$ no espaço intersticial. Algumas sinapses estão cercadas pelos processos dos astrócitos e isso permite que essas células modulem a neurotransmissão por meio da regulação das concentrações extracelulares desses cátions. Os astrócitos proporcionam apoio estrutural e trófico para os neurônios por meio da produção das moléculas da matriz extracelular (p. ex., laminina) e da liberação de fatores do crescimento (p. ex., fator de crescimento neural, fator de crescimento fibroblástico e fator neurotrófico derivado do cérebro). As terminações dos processos dos astrócitos nos vasos sanguíneos constituem locais para liberação de citocinas e fatores quimiotáxicos depois de lesões do SNC. Os astrócitos respondem à lesão cerebral aumentando seu tamanho – e sua quantidade, em alguns casos – por um processo conhecido como **astrocitose reativa**. Essa alteração fenotípica caracteriza-se pelo aumento das células que expressam a proteína ácida glial-fibrilar e pela síntese e liberação das citocinas que regulam as respostas inflamatórias e a entrada das células hematogênicas no SNC. Os astrócitos também desempenham um papel importante na interrupção das respostas neuroniais ao glutamato, que é o neurotransmissor excitatório mais abundante no cérebro. Em culturas celulares, os neurônios morrem em presença dos níveis altos de glutamato, a menos que os astrócitos estejam presentes. Os transportadores do glutamato presentes nas membranas celulares dos astrócitos removem este neurotransmissor da sinapse. Além disso, os astrócitos contêm sintetase da glutamina, que converte o glutamato em glutamina e anula os efeitos tóxicos do glutamato e da amônia no SNC.

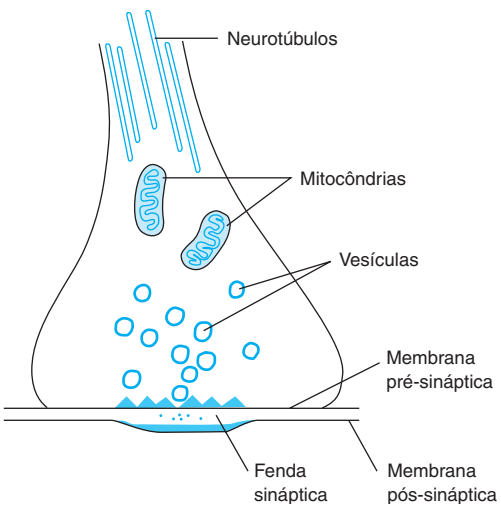



***Fig. 7.3*** Ilustração esquemática de uma terminação sináptica. As vesículas atravessam a membrana pré-sináptica e liberam uma substância transmissora na fenda sináptica. (Reproduzido, com autorização, de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

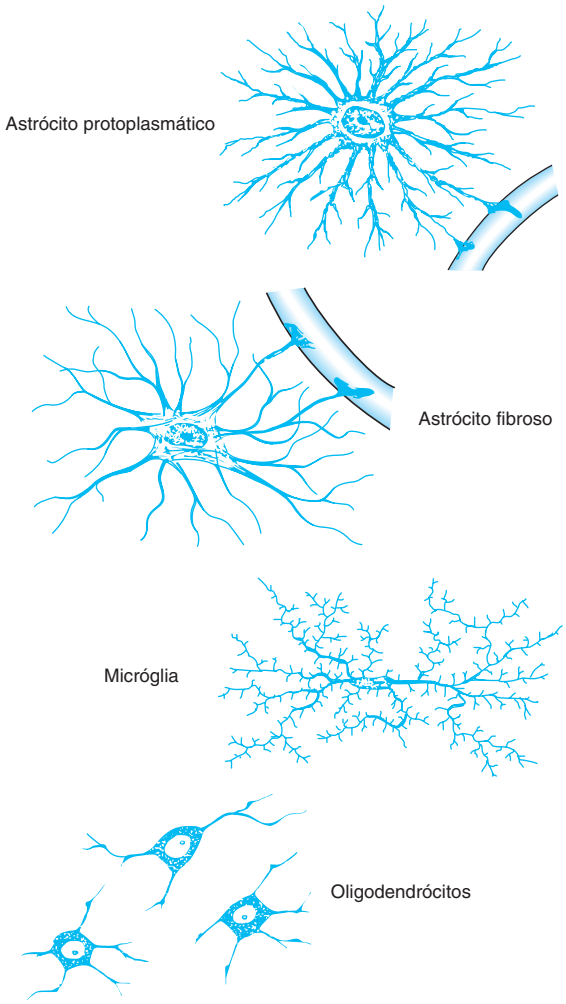



***Fig. 7.4*** Ilustrações das células neurogliais conforme são observadas nas lâminas preparadas por impregnação metálica. Observe que apenas os astrócitos mostram terminações vasculares, que cobrem as paredes dos capilares sanguíneos. (Reproduzido, com autorização, de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology*, 10ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

## Oligodendrócitos e células de Schwann

As membranas plasmáticas dos oligodendrócitos do SNC e das células de Schwann do sistema nervoso periférico envolvem os axônios. Em alguns axônios, as membranas dessas células gliais são envolvidas camada por camada ao redor do axônio, formando uma bainha de mielina (Fig. 7.5). Entre as bainhas de mielina das células gliais adjacentes formam-se espaços conhecidos como **nodos de Ranvier**, nos quais uma porção pequena do axônio fica exposta ao espaço intersticial e onde se acumulam canais de $Na^+$ dependentes de voltagem da membrana axonial. Entre esses nodos, a mielina isola o axônio do espaço extracelular e permite a difusão eficiente da despolarização de um nodo para outro. Isso permite que os potenciais de ação propaguem-se rapidamente saltando de um nodo para o seguinte, por meio de um processo conhecido como **condução saltatória**.

## Micróglia

Embora os linfócitos e os monócitos do sangue periféricos saiam da circulação, entrem no SNC e exerçam suas funções de patrulhamento, a micróglia (localizada no SNC) funciona como reservatório principal das células efetoras imunes. Essas células parecem originar-se dos precursores medulares da linhagem dos macrófagos-monócitos e invadem o SNC durante o período perinatal. As células da micróglia são ativadas pelas lesões ou infecções cerebrais, ou pela degeneração neuronial. Essa ativação caracteriza-se por proliferação, migração para os tecidos lesados, iniciação ou acentuação da expressão dos receptores de superfície como o CD45 (antígeno leucocitário comum), os componentes do MHC classes I e II e os receptores Fc das imunoglobulinas, bem como pela secreção de várias citocinas, intermediários reativos do oxigênio e proteinases. Essa resposta tem como objetivo remover os tecidos mortos e destruir os microrganismos invasores, mas pode contribuir para a destruição do SNC, principalmente em algumas doenças inflamatórias e degenerativas.

## AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Quais são as funções principais dos neurônios, dos astrócitos e da micróglia?*
2. *Qual é a função desempenhada pela mielina na condução axonial?*
3. *O que é responsável pelo potencial da membrana em repouso e pela geração dos potenciais de ação?*
4. *Cite alguns dos principais neurotransmissores do sistema nervoso e descreva os efeitos que eles produzem quando se ligam aos seus receptores.*

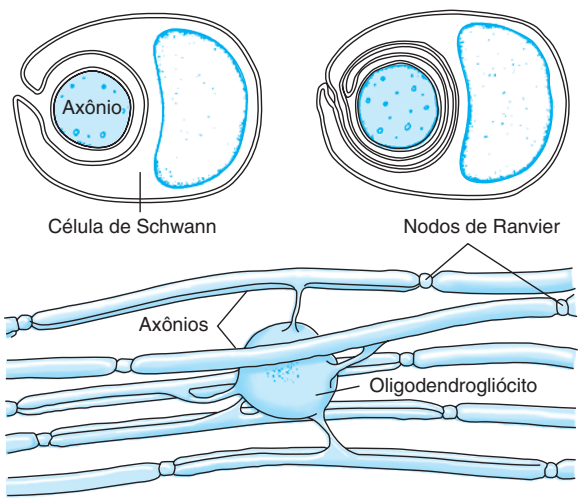



***Fig. 7.5*** Mielinização dos axônios. **Ao alto e à esquerda**: axônio não-mielinizado. **Ao alto e à direita**: axônio mielinizado. Observe que a membrana celular da célula de Schwann enrolou-se ao redor do axônio. **Embaixo**: mielinização de vários axônios do SNC por um oligodendrogliócito. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

# NEUROANATOMIA FUNCIONAL

Para entender a neuroanatomia, é útil estudar as estruturas que fazem parte dos sistemas funcionais.

## SISTEMA MOTOR

Os **neurônios motores alfa** grandes dos cornos ventrais da medula espinhal e dos núcleos motores do tronco cerebral (núcleo facial, núcleo motor do trigêmeo, núcleo ambíguo e núcleo hipoglosso) estendem seus axônios aos nervos espinhais e cranianos para inervar os músculos esqueléticos. A lesão desses **neurônios motores inferiores** acarreta a perda de todos os movimentos voluntários e reflexos, porque eles são responsáveis pelas informações liberadas ao sistema motor. Os neurônios do giro pré-central e das regiões corticais adjacentes (**neurônios motores superiores**) enviam axônios para formar sinapse com os neurônios motores inferiores. Os axônios provenientes desses neurônios motores superiores formam os **tratos corticoespinhal** e **corticobulbar**. O córtex motor e a medula espinhal estão conectados com outros núcleos motores cerebrais profundos e do tronco cerebral, inclusive núcleo caudado, putâmen, globo pálido, núcleo rubro, núcleos subtalâmicos, substância negra, núcleos reticulares e neurônios cerebelares. Os neurônios dessas estruturas são diferentes dos neurônios motores corticais (**piramidais**) e são conhecidos como neurônios **"extrapiramidais"**. Algumas áreas do córtex cerebral estão interligadas por tratos de fibras que se dirigem ao córtex motor primário. Essas conexões são importantes para os movimentos complexos e para a coordenação das respostas motoras aos estímulos sensoriais.

### *1. Neurônios motores inferiores e músculos esqueléticos*

#### Anatomia

Cada axônio do neurônio motor alfa estabelece contato com cerca de 200 fibras musculares e, juntos, eles constituem a **unidade motora** (Fig. 7.6). Os axônios dos neurônios motores misturam-se para formar as raízes ventrais espinhais, os plexos e os nervos periféricos. Os músculos são inervados por segmentos específicos da medula espinhal e cada músculo é inervado por no mínimo duas raízes. As fibras motoras são recombinadas nos plexos, de forma que a maioria dos músculos é inervada por um nervo periférico. Desse modo, a distribuição da fraqueza muscular difere com as lesões das raízes espinhais e dos nervos periféricos.

#### Fisiologia

Os neurônios motores inferiores constituem a via final comum para todos os movimentos voluntários. Por essa razão, a lesão dos neurônios motores inferiores ou dos seus axônios causa fraqueza flácida dos músculos inervados. Além disso, o tônus ou a resistência dos músculos aos movimentos passivos é reduzida e os reflexos tendinosos profundos são atenuados ou abolidos. Os reflexos tendinosos e o tônus muscular dependem da atividade dos neurônios motores alfa (Fig. 7.7), dos receptores sensoriais especializados conhecidos como fusos musculares e dos **neurônios motores gama** menores, cujos axônios

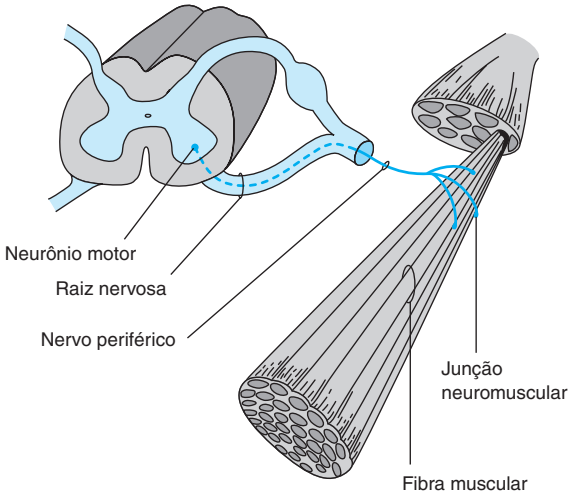



***Fig. 7.6*** Componentes anatômicos da unidade motora. (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

inervam esses fusos. Alguns neurônios motores gama ficam ativos em repouso e isso mantém as fibras dos fusos tensas e sensíveis ao estiramento. A percussão leve do tendão estira os fusos musculares e faz com que enviem impulsos que ativam os neurônios motores alfa. Por sua vez, esses neurônios disparam e produzem a contração muscular rápida observada durante o **reflexo de estiramento miotático**. Os neurônios motores alfa dos músculos antagonistas também são inibidos. Os neurônios motores alfa e gama são influenciados pelos sistemas de fibras descendentes e seu estado de atividade determina o nível do tônus e a atividade do reflexo de estiramento.

Cada ponto de contato entre a terminação nervosa e o músculo esquelético forma uma sinapse especializada conhecida como **junção neuromuscular**, que é formada pela terminação do nervo motor pré-sináptico e por uma placa motora terminal pós-sináptica (Fig. 7.8). As terminações pré-sinápticas armazenam vesículas sinápticas que contêm o neurotransmissor acetilcolina. A quantidade de neurotransmissor existente dentro de uma vesícula forma um *quantum*. Os potenciais de ação despolarizam a terminação do nervo motor, abrem os canais de cálcio controlados pela voltagem e estimulam a liberação (dependente do cálcio) do neurotransmissor pela terminação. A acetilcolina liberada atravessa a fenda sináptica e chega à membrana pós-sináptica (placa terminal), onde se liga aos receptores colinérgicos nicotínicos. Esses receptores são canais de cátions controlados por ligando e, com a ligação da acetilcolina, permitem a entrada do sódio extracelular dentro da placa motora terminal. Isso despolariza a placa motora que, por sua vez, despolariza a fibra muscular. Depois da ativação, os receptores colinérgicos são rapidamente inativados e diminuem a entrada do sódio. Esses receptores permanecem inativos até que a acetilcolina desprenda-se do seu receptor. Esse processo é facilitado pela enzima acetilcolinesterase, que hidrolisa a acetilcolina e está presente na zona pós-sináptica.

A transmissão neuromuscular pode ser alterada de várias formas (Fig. 7.8). Na **síndrome miastênica de Lambert-Eaton**, anticorpos dirigidos contra os canais de cálcio inibem a entrada desse íon na terminação nervosa e reduzem a liberação do neurotransmissor. Nesses casos, a estimulação nervosa repetitiva facilita a acumulação do cálcio dentro da terminação

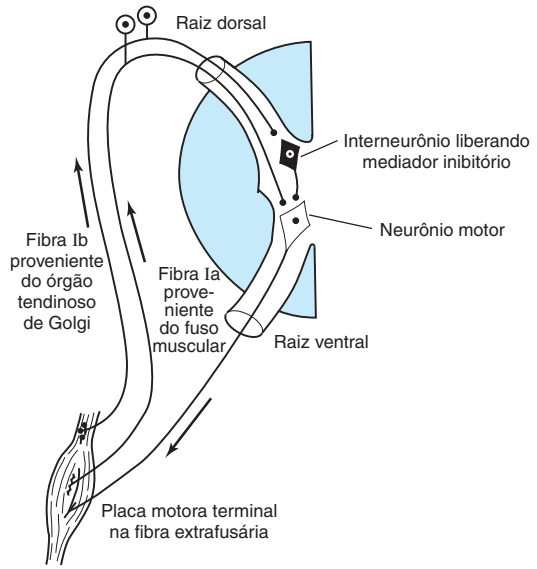



***Fig. 7.7*** Diagrama ilustrando as vias responsáveis pelo reflexo de estiramento e pelo reflexo de estiramento invertido. O estiramento estimula o fuso muscular e os impulsos sobem pela fibra Ia para excitar o neurônio motor. Também há estimulação do órgão tendinoso de Golgi e os impulsos que sobem pelas fibras Ib ativam o interneurônio a liberar o mediador inibitório glicina. Com o estiramento vigoroso, a hiperpolarização resultante do neurônio motor é tão acentuada que ele deixa de disparar. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

nervosa e aumenta a liberação de acetilcolina. Clinicamente, os músculos dos membros são fracos, mas se a contração for mantida, a força aumenta. Ao exame eletrofisiológico, há um aumento da amplitude da resposta muscular à estimulação nervosa repetitiva. Os **antibióticos aminoglicosídios** também deprimem a função dos canais de cálcio e produzem uma síndrome semelhante. As toxinas proteolíticas produzidas pelo *Clostridium botulinum* clivam proteínas pré-sinápticas específicas e impedem a liberação do neurotransmissor nas sinapses colinérgicas neuromusculares e parassimpáticas. Desse modo, os pacientes com **botulismo** apresentam fraqueza, borramento visual, diplopia, ptose e pupilas dilatadas e não-reagentes. Na **miastenia *gravis***, os auto-anticorpos dirigidos contra o receptor nicotínico da acetilcolina bloqueiam a neurotransmissão em virtude da inibição da função do receptor e da ativação de destruição da membrana pós-sináptica mediada pelo complemento. A miastenia *gravis* é analisada com mais detalhes nas seções subseqüentes deste capítulo.

Os nervos motores exercem influências tróficas nos músculos que eles inervam. Os músculos desenervados sofrem atrofia acentuada e perdem mais da metade da sua massa original em 2 a 3 meses. As fibras nervosas também são necessárias à organização da placa motora terminal do músculo e à acumulação dos receptores colinérgicos nessa região. Os receptores das fibras desenervadas não se acumulam e ficam dispersos pela membrana muscular. As fibras musculares situadas dentro de uma unidade motora desenervada podem então disparar espontaneamente, provocando um abalo visível (**fasciculação**) de parte de um músculo. As fibras isoladas

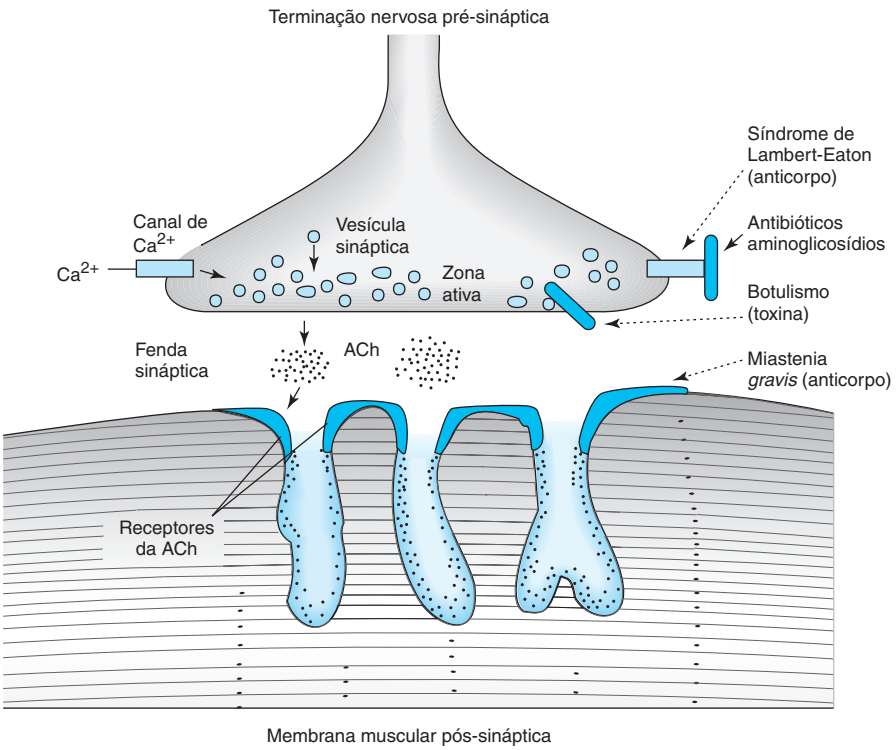



***Fig. 7.8*** Estruturas afetadas pelos distúrbios da transmissão neuromuscular. À esquerda, a transmissão normal depende da entrada do cálcio ($Ca^{2+}$) induzida pela despolarização através dos canais controlados pela voltagem. Isso estimula a liberação de acetilcolina (ACh) pelas vesículas sinápticas na zona ativa e dentro da fenda sináptica. A ACh liga-se aos seus receptores e despolariza a membrana muscular pós-sináptica. À direita, os distúrbios da transmissão neuromuscular resultam do bloqueio dos canais de $Ca^{2+}$ (síndrome de Lambert-Eaton ou antibióticos aminoglicosídicos), da redução da liberação de ACh mediada pelo $Ca^{2+}$ (toxina botulínica) ou da interiorização e decomposição dos receptores da ACh induzidas por anticorpos (miastenia *gravis*). (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

também podem se contrair espontaneamente, dando origem às **fibrilações** que não são visíveis ao exame, mas podem ser detectadas pela eletromiografia. Em geral, as fibrilações começam 7 a 21 dias depois da lesão dos neurônios motores inferiores ou seus axônios.

## AUTO-AVALIAÇÃO

5. *De onde emanam os neurônios motores inferiores e para onde eles enviam seus axônios?*
6. *Descreva quatro mecanismos que podem alterar a função da junção neuromuscular.*

## 2. Neurônios motores superiores

### Anatomia

O córtex motor é a região na qual os movimentos podem ser desencadeados por estímulos elétricos (Fig. 7.9). Isso inclui a área motora primária (área 4 de Brodmann), o córtex pré-motor (área 6), o córtex motor suplementar (porções mediais da área 6) e o córtex sensorial primário (áreas 3, 1 e 2). No córtex motor, os grupos de neurônios estão organizados em colunas verticais e grupos isolados controlam a contração de cada músculo. Os movimentos planejados e os que são motivados por estímulos sensoriais, visuais ou auditivos são precedidos de descargas dos córtices pré-frontal, somatossensorial, visual ou auditivo e, em seguida, ocorrem descargas das células piramidais do córtex motor, que se evidenciam vários milissegundos antes do início do movimento.

Os neurônios do córtex motor contribuem com axônios que convergem na coroa radiada e descem pelo segmento posterior da cápsula interna, pelos pedúnculos cerebrais, pela região ventral da ponte e pelo bulbo. Essas fibras constituem os **tratos corticoespinhal** e **corticobulbar** e, juntas, são conhecidas como fibras dos neurônios motores superiores (Fig. 7.10). À medida que descem pelo diencéfalo e pelo tronco cerebral, as fibras separam-se para inervar os núcleos motores dos nervos extrapiramidais e cranianos. Os neurônios motores inferiores do tronco cerebral recebem estímulos das fibras corticobulbares ipsolaterais e contralaterais, enquanto os neurônios que inervam os músculos faciais inferiores recebem fibras predominantemente contralaterais.

No bulbo ventral, as fibras corticoespinhais estendem-se por um trato que, ao corte transversal, tem formato piramidal – daí o termo **trato piramidal**. Na extremidade inferior do bulbo, a maioria das fibras cruza, embora as porcentagens das fibras ipsolaterais e contralaterais variem até certo ponto em cada indivíduo. A maior parte dessas fibras desce para formar o trato corticoespinhal lateral da medula espinhal.

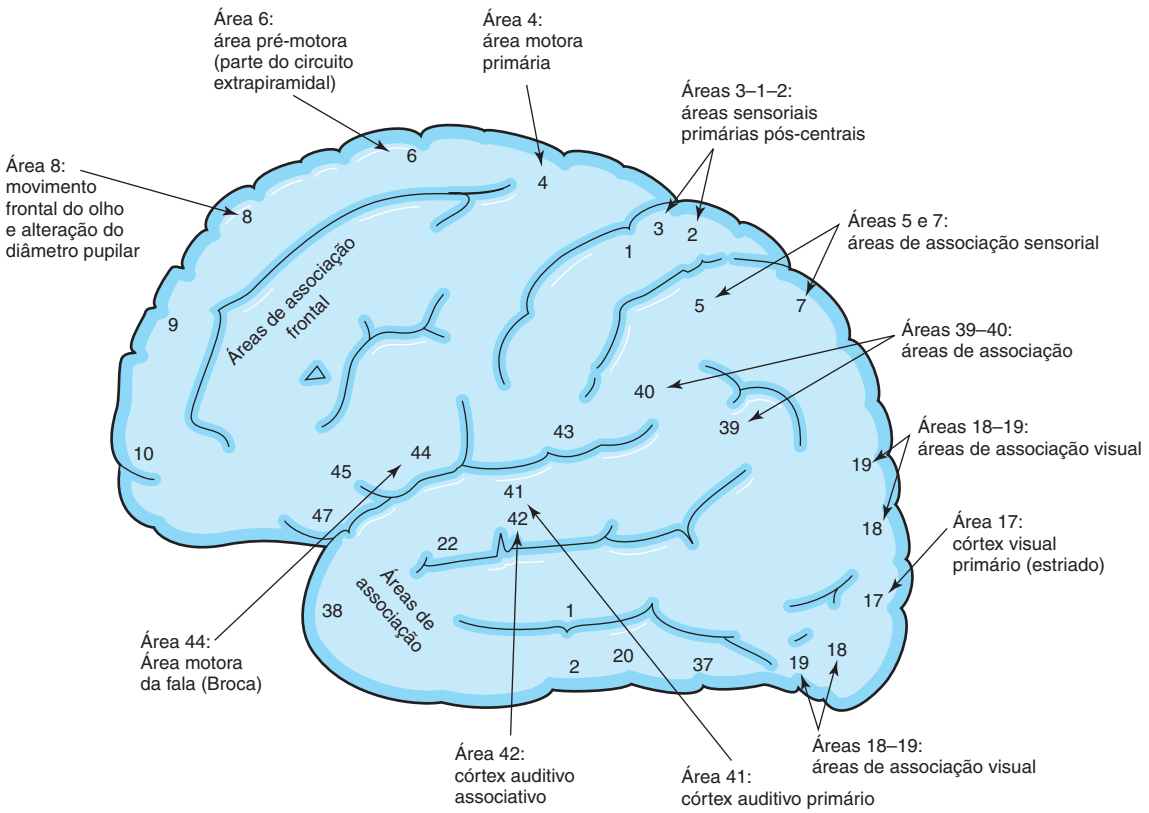



***Fig. 7.9*** **Face lateral do cérebro. As áreas corticais estão assinaladas de acordo com a classificação de Brodmann para as regiões funcionais.** (Reproduzido, com autorização, de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

Grupos diferentes de neurônios do córtex controlam os grupos musculares da face, do braço e da perna contralaterais. Os neurônios situados próximos da extremidade ventral do sulco central controlam os músculos da face, enquanto os neurônios da superfície medial do hemisfério controlam os músculos das pernas (Fig. 7.10). Como os movimentos da face, da língua e das mãos são complexos nos seres humanos, grande parte do córtex motor é dedicada ao seu controle. A organização somatotópica também é evidente no trato corticoespinhal lateral da medula cervical, onde as fibras que se dirigem aos neurônios motores que controlam os músculos das pernas estão situadas lateralmente e as fibras que se dirigem aos neurônios motores cervicais estão localizadas medialmente.

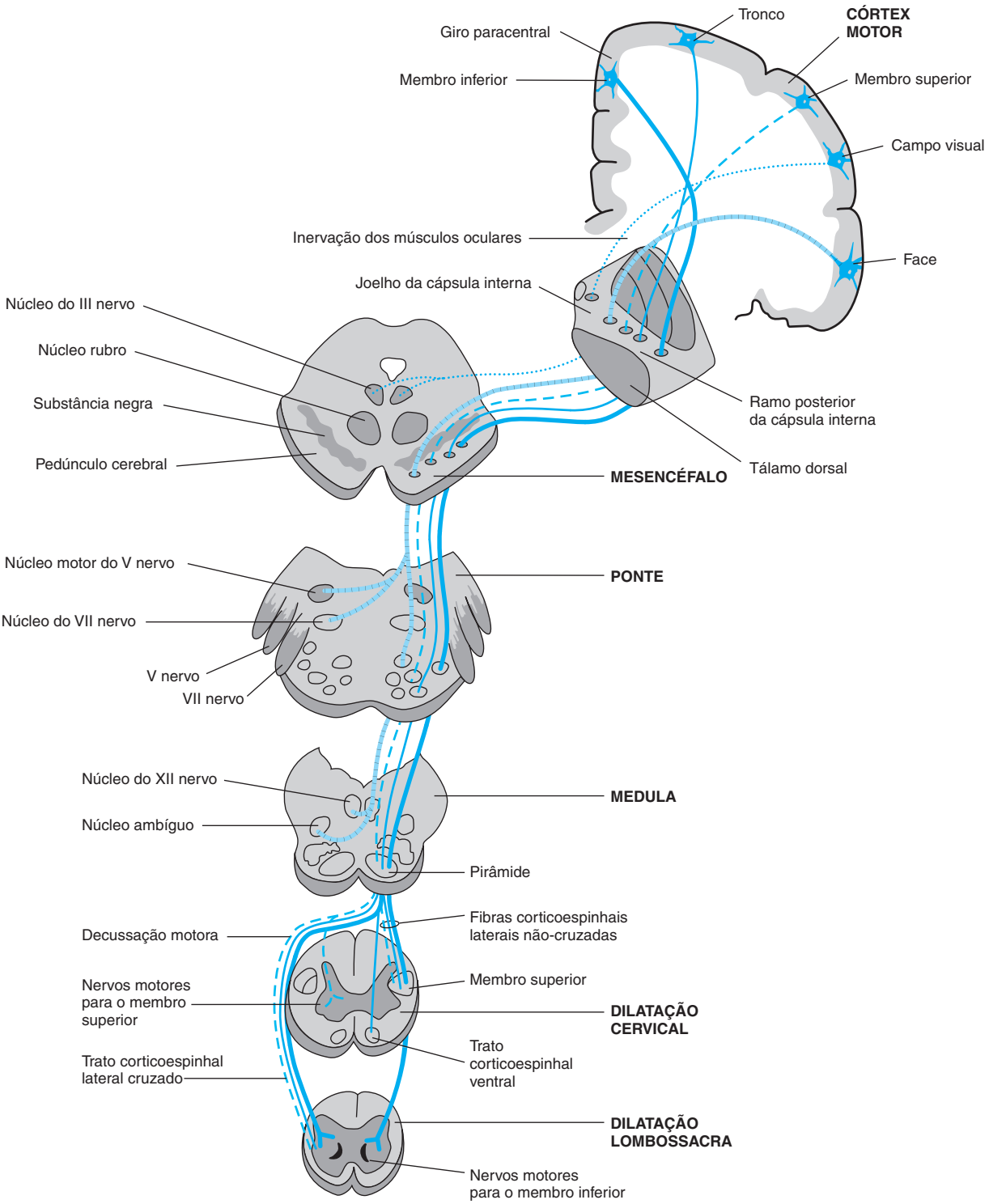



***Fig. 7.10*** **Ilustração esquemática das vias dos neurônios motores superiores.** (Reproduzido, com autorização, de Adams M, Victor RD: *Principles of Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 1993.)

## Fisiologia

Os neurônios motores superiores constituem a via comum final entre as estruturas corticais e subcorticais (p. ex., núcleos da base) envolvidas no planejamento, na iniciação, no seqüenciamento e na modulação de todos os movimentos voluntários. Os estudos realizados em animais e seres humanos com lesões cerebrais focais muito contribuíram para o entendimento da função normal dos neurônios motores superiores. Essas vias neuroniais podem ser interrompidas no córtex, na substância branca subcortical, na cápsula interna, no tronco cerebral ou na medula espinhal. As lesões unilaterais dos neurônios motores superiores preservam os músculos inervados pelos neurônios motores inferiores que recebem estímulos corticais bilaterais, como os músculos dos olhos, da mandíbula, da parte superior da face, da faringe e da laringe, do pescoço e do tórax, bem como do abdome. Ao contrário da paralisia resultante das lesões dos neurônios motores inferiores, a paralisia causada pelas lesões dos neurônios motores superiores raramente é completa e persistente por períodos longos. As lesões agudas, principalmente as que envolvem a medula espinhal, geralmente causam paralisia flácida e supressão dos reflexos espinhais em todos os segmentos situados abaixo da lesão. Nas lesões da medula espinhal, esse estado é conhecido como **choque espinhal**. Depois de alguns dias ou semanas, surge um estado conhecido como **espasticidade**, que se caracteriza por hipertonia e hiperatividade dos reflexos de estiramento. Com as lesões cerebrais agudas, pode-se observar uma seqüência de eventos semelhantes, embora menos impressionante.

As lesões dos neurônios motores superiores causam um padrão característico de fraqueza dos membros e alterações do tônus. Os músculos antigravitários dos membros são mais ativados em comparação com os demais músculos. Os braços tendem a assumir uma postura em flexão e pronação e as pernas ficam estendidas. Por outro lado, os músculos que retiram os membros dessa postura (extensores dos braços e flexores das pernas) são preferencialmente enfraquecidos. O tônus dos músculos antigravitários (flexores dos braços e extensores das pernas) aumenta e, caso sejam estendidos rapidamente, respondem com uma contração súbita seguida de aumento rápido e, por fim, declínio da resistência à medida que o movimento passivo continua. Essa seqüência constitui o **fenômeno da "navalha"**. Também pode haver **clônus** – uma série de contrações musculares involuntárias em resposta ao estiramento passivo – principalmente com as lesões da medula espinhal.

As lesões isoladas do trato piramidal dos animais causam fraqueza transitória sem espasticidade. Nos seres humanos, as lesões dos pedúnculos cerebrais também causam paralisia branda sem espasticidade. Aparentemente, o controle do tônus é mediado por outros tratos neurais, principalmente pelas vias corticorrubroespinhais e corticorreticuloespinhais. Isso pode explicar porque os graus de fraqueza e espasticidade geralmente não são correspondentes nos pacientes com lesões dos neurônios motores superiores.

A distribuição da paralisia resultante das lesões dos neurônios motores superiores varia com a localização da lesão. As lesões situadas acima da ponte comprometem os movimentos da parte inferior da face, do braço e da perna contralaterais. As lesões localizadas abaixo da ponte preservam a face. Em geral, as lesões da cápsula interna suprimem igualmente os movimentos da face, do braço e da perna contralaterais, porque as fibras motoras estão firmemente justapostas nessa região. Por outro lado, as lesões do córtex ou da substância branca subcortical tendem a afetar diferentemente os membros e a face, porque as fibras motoras estão dispersas em uma área mais ampla do cérebro. As lesões cerebrais bilaterais produzem fraqueza e espasticidade dos músculos cranianos e tronculares, além dos músculos dos membros, e isto causa disartria, disfonia, disfagia, paresia facial bilateral e, algumas vezes, choro e riso reflexos (**paralisia pseudobulbar**).

### AUTO-AVALIAÇÃO

7. *Defina o córtex motor e descreva sua organização.*
8. *As fibras de quais núcleos e quais tratos constituem os neurônios motores superiores? Quais são seus trajetos?*
9. *Descreva a organização somatotópica dos neurônios motores no córtex.*
10. *Quais são as características da fraqueza e do tônus muscular nas lesões do neurônio motor superior?*
11. *Como a distribuição da paralisia e da espasticidade é afetada pela localização da lesão dos neurônios motores superiores?*

## 3. Cerebelo

## Anatomia

O córtex cerebelar pode ser dividido em três regiões anatômicas (Fig. 7.11B). O **lobo flóculo-nodular**, formado pelo flóculo e pelo nódulo do verme, tem conexões com os núcleos vestibulares e é importante para o controle da postura e dos movimentos oculares. O **lobo anterior** (Fig. 7.11A) está em posição rostral à fissura primária e inclui o restante do verme. Essa estrutura recebe estímulos proprioceptivos dos músculos e dos tendões por meio dos tratos espinocerebelares dorsal e ventral e influencia a postura, o tônus muscular e a marcha. O **lobo posterior** abrange o restante dos hemisférios cerebelares, recebe estímulos principalmente do córtex cerebral por meio dos núcleos pontinos e dos pedúnculos cerebelares médios e é importante para a coordenação e o planejamento dos movimentos voluntários habilidosos iniciados pelo córtex cerebral.

As fibras eferentes provenientes desses lobos projetam-se aos núcleos cerebelares profundos que, por sua vez, projetam-se ao cérebro e ao tronco cerebral por meio de duas vias neurais principais (Fig. 7.12). O núcleo fastigial recebe estímulos do verme e envia fibras aos núcleos vestibulares bilaterais e aos núcleos reticulares da ponte e do bulbo por meio dos pedúnculos cerebelares inferiores. As outras regiões do córtex cerebelar enviam fibras aos **núcleos denteado, emboliforme** e **globoso**, cujos eferentes formam os pedúnculos cerebelares superiores; em seguida, essas fibras entram na região superior da ponte, cruzam completamente na parte inferior do tronco cerebral e estendem-se até o núcleo rubro contralateral. Algumas fibras terminam no núcleo rubro, enquanto outras sobem ao núcleo ventrolateral do tála-

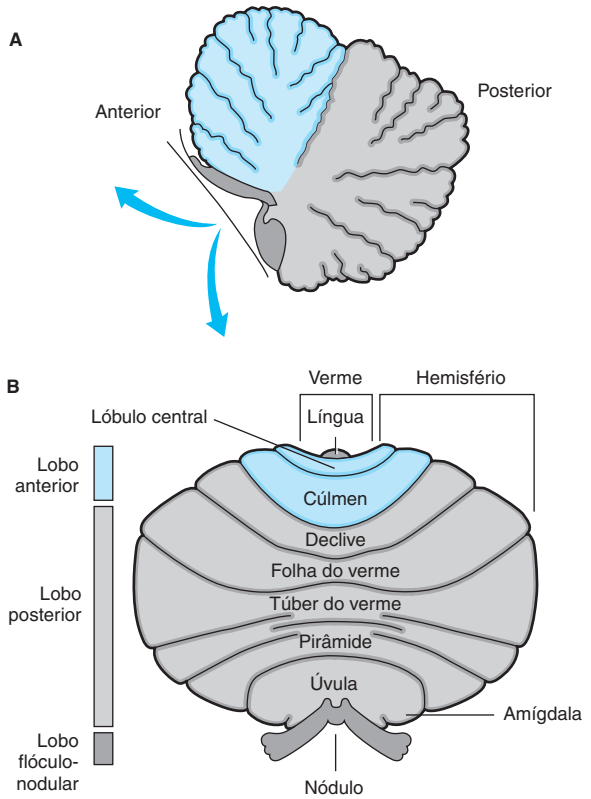



***Fig. 7.11*** Divisões anatômicas do cerebelo em corte sagital médio (**A**); desdobrado (setas) e visto por trás (**B**). (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

mo, de onde os neurônios talâmicos enviam fibras eferentes ao córtex motor do mesmo lado. Um grupo menor de fibras desce depois da decussação no mesencéfalo e termina nos núcleos reticulares do tronco cerebral inferior. Desse modo, o cerebelo controla os movimentos por meio de conexões com o córtex motor cerebral e os núcleos do tronco cerebral.

## Fisiologia

O cerebelo é responsável pela coordenação dos grupos musculares, pelo controle da postura e da marcha e pela regulação do tônus muscular. Em vez de causar paralisia, a lesão do cerebelo interfere com a realização das atividades motoras. A manifestação clínica principal da doença cerebelar é **ataxia**, na qual movimentos simples demoram a começar e suas taxas de aceleração e desaceleração são reduzidas, resultando em **tremor intencional** e **dismetria** ("ultrapassar o alvo"). As lesões dos hemisférios cerebelares afetam os membros e causam ataxia das extremidades, enquanto as lesões da linha média comprometem os músculos axiais e causam ataxias da marcha e do tronco, e distúrbios dos movimentos oculares. As lesões cerebelares geralmente estão associadas à **hipotonia** causada pela depressão das atividades dos neurônios motores alfa e gama. Se a lesão do cerebelo ou dos pedúnculos cerebelares for unilateral, os sinais de ataxia dos membros aparecem no mesmo lado da lesão. Entretanto, se a lesão estiver localizada depois da decussação das fibras cerebelares eferentes no mesencéfalo, os sinais clínicos ocorrem no lado oposto ao da lesão.

## AUTO-AVALIAÇÃO

*12. Qual é a função geral do cerebelo?*

*13. Quais são as regiões anatômicas do cerebelo, o que elas controlam e com quais outras estruturas cerebrais elas estabelecem conexões?*

*14. Quais são as conseqüências da lesão do cerebelo? Quais são os sinais e sintomas observados nos pacientes com lesões cerebelares?*

*15. A partir de que ponto as lesões cerebelares unilaterais evidenciam-se no lado oposto?*

# *4. Núcleos da base*

## Anatomia

Vários núcleos subcorticais, talâmicos e do tronco cerebral são fundamentais à regulação dos movimentos voluntários e à manutenção da postura. Isso inclui os núcleos da base (ou seja, núcleo caudado e putâmen [corpo estriado]), o globo pálido, a substância negra e os núcleos subtalâmicos, bem como os núcleos rubros e os núcleos reticulares do mesencéfalo. As principais vias neurais que passam pelos núcleos da base formam três circuitos neuroniais (Fig. 7.13). O primeiro é a conexão córtex-núcleos da base-tálamo-córtex. Os estímulos provenientes principalmente dos córtices pré-motor, motor primário e sensorial primário (áreas 1, 2, 3, 4 e 6) projetam-se ao corpo estriado, que envia fibras às áreas medial e lateral do globo pálido. As fibras provenientes do globo pálido formam a alça e o fascículo lenticulares, que passam pela cápsula interna e projetam-se aos núcleos talâmicos ventrais e intralaminares. Os axônios provenientes desses núcleos projetam-se aos córtices pré-motor e primário (áreas 4 e 6), fechando o círculo. Com a segunda conexão, a substância negra envia fibras dopaminérgicas ao corpo estriado, que possui conexões recíprocas com a substância negra. Essa última estrutura também se projeta ao tálamo ventromedial. A terceira alça é formada pelas conexões recíprocas entre o globo pálido e o núcleo subtalâmico, que também envia eferentes à substância negra e ao corpo estriado.

## Fisiologia

Os circuitos dos núcleos da base regulam a iniciação, a amplitude e a velocidade dos movimentos. As doenças que afetam essas estruturas causam anormalidades do movimento e são conhecidas coletivamente como **distúrbios do movimento**. Essas doenças caracterizam-se por déficits motores (bradicinesia, acinesia, perda dos reflexos posturais) ou ativação anormal do sistema motor, que acarreta rigidez, tremor e movimentos involuntários (coréia, atetose, balismo e distonia).

Existem vários neurotransmissores dentro dos núcleos da base, mas seus papéis nos estados patológicos ainda não foram totalmente elucidados. A **acetilcolina** está presente em concentrações altas no corpo estriado, onde é sintetizada e liberada pelos neurônios grandes tipo 2 de Golgi (Fig. 7.14). A acetilcolina atua como transmissor excitatório nos neurônios estriatais espinhosos de tamanho médio, que sintetizam e liberam o neurotransmissor inibitório **ácido γ-aminobutírico (GABA)** e

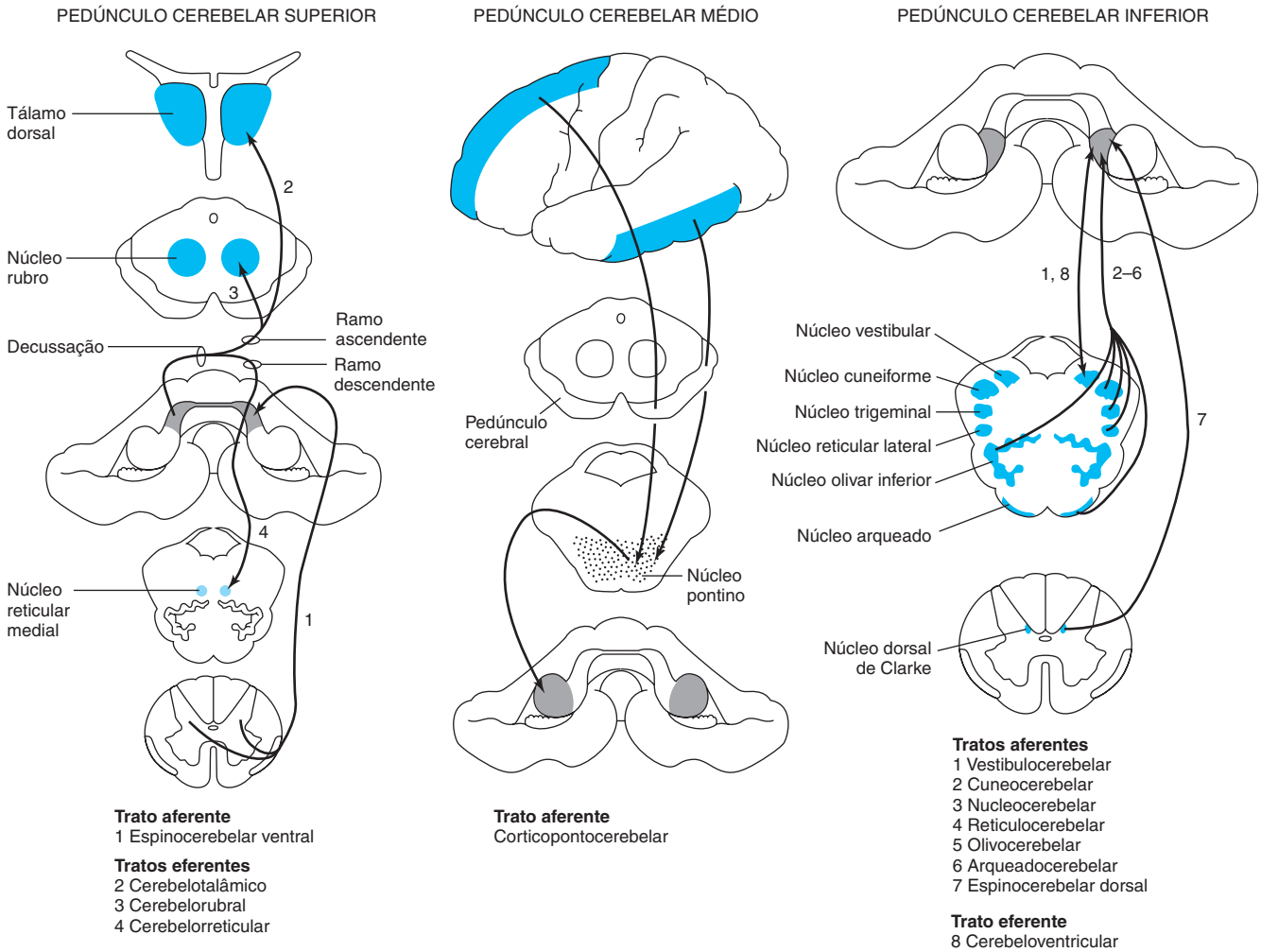



***Fig. 7.12*** Conexões cerebelares nos pedúnculos superior, médio e inferior do cerebelo. Os pedúnculos estão indicados por áreas sombreadas em cinza e as áreas às quais se projetam e das quais retornam estão sombreadas em vermelho. (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

projetam-se ao globo pálido. A **dopamina** é sintetizada pelos neurônios da substância negra, cujos axônios formam a via nigroestriatal que termina no corpo estriado. A dopamina liberada por essas fibras inibe os neurônios gabaérgicos estriatais. Na doença de Parkinson, a degeneração dos neurônios da substância negra resulta na perda da inibição dopaminérgica e na hiperatividade colinérgica relativa. Isso aumenta a atividade gabaérgica proveniente do estriado e contribui para a escassez de movimentos, que é uma das principais manifestações clínicas dessa doença. Os anticolinérgicos e os agonistas da dopamina tendem a recuperar o equilíbrio normal gerado pelos estímulos colinérgicos e dopaminérgicos e são eficazes no tratamento dessa doença. A patogenia da doença de Parkinson é analisada nas seções subseqüentes deste capítulo.

A **doença de Huntington** é transmitida como um distúrbio autossômico dominante. Os pacientes têm movimentos involuntários, rápidos e espasmódicos (**coréia**) e apresentam movimentos contorcivos lentos nos membros e no tronco (**atetose**). A degeneração afeta principalmente os neurônios espinhosos gabaérgicos do estriado, resultando na redução global da atividade gabaérgica proveniente do estriado. Isso contribui para o desenvolvimento da coréia e da atetose. Os antagonistas da dopamina, que bloqueiam a inibição dos neurônios estriatais remanescentes pelas fibras estriatais dopaminérgicas, atenuam os movimentos involuntários. Os neurônios das camadas profundas do córtex cerebral também degeneram nos estágios iniciais da doença e, mais tarde, o processo degenerativo estende-se às outras regiões cerebrais, como hipocampo e hipotálamo. Desse modo, a doença caracteriza-se por déficits cognitivos e distúrbios psiquiátricos, além das anormalidades dos movimentos.

O gene responsável por essa doença está localizado no cromossomo 4p e codifica uma proteína de 3.144 aminoácidos (**huntingtina**), que está amplamente expressa e interage com várias proteínas envolvidas na transmissão intracelular e na endocitose, na transcrição dos genes e na sinalização intracelular. A proteína contém 11 a 34 cópias de uma repetição trinucleotídica (CAG), que codifica um domínio de poliglutamina, e está expandida nos pacientes com essa doença. A deleção desse gene nos camundongos provoca morte embrionária, enquanto os animais heterozigotos são normais. Os camundongos transgênicos com uma repetição expandida desenvolvem distúrbio neurodegenerativo, sugerindo que a doença seja resultante do efeito tóxico do ganho funcional associado à mutação.

Os mecanismos pelos quais a huntingtina mutante causa a doença não estão esclarecidos. A proteína mutante é degradada e os fragmentos resultantes, que contêm as repetições de gluta-

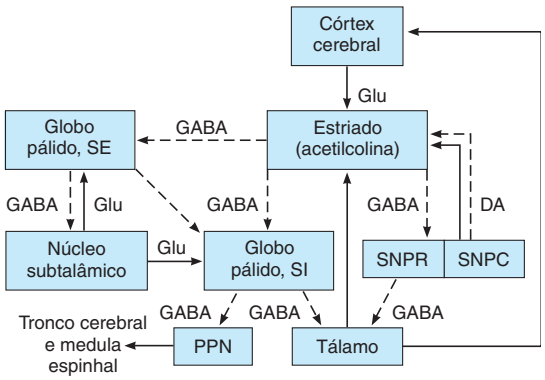



***Fig. 7.13*** Representação esquemática das conexões principais com os núcleos da base. As linhas contínuas indicam vias excitatórias, enquanto as tracejadas assinalam as vias inibitórias. Os transmissores estão indicados nessas vias, quando são conhecidos. Glu, glutamato; DA, dopamina. A acetilcolina é o transmissor produzido pelos interneurônios do estriado (*i. e.*, putâmen e núcleo caudado, que possuem conexões semelhantes). SNPR, substância negra, parte reticular; SNPC, substância negra, parte compacta; SE, segmento externo; SI, segmento interno. O núcleo subtalâmico também se projeta à parte compacta da substância negra; esta conexão foi omitida para tornar o diagrama mais claro. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

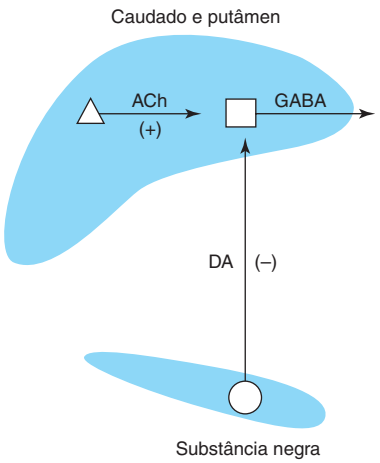



***Fig. 7.14*** Anatomia neuroquímica simplificada dos núcleos da base. Os neurônios dopaminérgicos (DA) produzem efeito inibitório global, enquanto os neurônios colinérgicos (acetilcolina, ACh) geram efeito excitatório global na atividade gabaérgica (GABA) proveniente do estriado. Na doença de Parkinson, os neurônios dopaminérgicos degeneram. O efeito final é o aumento da atividade gabaérgica proveniente do estriado. (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

mina, formam agregados que se depositam nas inclusões nucleares e citoplasmáticas. Esses fragmentos podem ligar-se anormalmente às outras proteínas e interferir com o processamento protéico normal ou desorganizar as funções mitocondriais. Os fragmentos nucleares podem interferir com as funções do núcleo, inclusive a expressão dos genes. Por exemplo, no córtex cerebral, a huntingtina mutante diminui a produção do fator neurotrófico derivado do cérebro porque suprime sua transcrição. Além disso, a huntingtina normal confere proteção aos neurônios corticais e estriatais e bloqueia o processamento da procaspase 9, reduzindo, desse modo, a **apoptose** (morte celular programada). Portanto, a perda do suporte neurotrófico e a atividade exacerbada da caspase poderiam resultar na destruição dos neurônios estriatais dos pacientes com a doença de Huntington.

## AUTO-AVALIAÇÃO

16. *Quais são os núcleos da base e quais suas funções?*
17. *Quais são as conseqüências clínicas das lesões dos núcleos da base?*
18. *Cite alguns dos neurotransmissores encontrados nos núcleos da base e seu papel nos distúrbios da função dos núcleos da base.*

## SISTEMA SOMATOSSENSORIAL

As vias somatossensoriais transmitem informações como toque, pressão, temperatura, dor, vibração e posição e movimento das partes do corpo. Essas informações são retransmitidas aos núcleos talâmicos e integradas no córtex sensorial dos lobos parietais para possibilitar a percepção consciente das sensações. Além disso, essas informações são retransmitidas aos neurônios motores corticais para ajustar os movimentos finos e manter a postura. Algumas fibras sensoriais ascendentes, principalmente as fibras da dor, entram no mesencéfalo e projetam-se à amígdala e ao córtex límbico, onde contribuem para as respostas emocionais à dor. Na medula espinhal, os estímulos dolorosos ativam as conexões locais que provocam a excitação dos neurônios motores inferiores e geram o reflexo de retração. Desse modo, as vias somatossensoriais fornecem informações táteis, controlam os movimentos e desempenham funções protetoras.

### Anatomia

Vários órgãos terminais especializados e terminações nervosas livres transformam os estímulos sensoriais em sinais neurais e iniciam a ativação das fibras nervosas sensoriais. As fibras que medeiam a sensibilidade cutânea do tronco e dos membros percorrem os nervos sensoriais ou sensorial-motores mistos que se dirigem à medula espinhal (Fig. 7.15). Os nervos sensoriais cutâneos contêm fibras Aδ mielinizadas finas, que transmitem informações sobre dor e temperatura; fibras mielinizadas mais grossas, que transmitem estímulos táteis e sensação de pressão; e fibras C desmielinizadas mais numerosas que medeiam a dor e as funções autonômicas. As fibras proprioceptivas mielinizadas e as fibras aferentes e eferentes dos fusos musculares estão incluídas nos nervos sensorial-motores mais grossos. Os corpos celulares dos neurônios sensoriais estão localizados nos gânglios das raízes dorsais e suas projeções centrais entram na medula espinhal pelas raízes espinhais dorsais. As inervações da pele, dos músculos e do tecido conjuntivo circundante são segmentares e cada raiz inerva uma região da pele conhecida como **dermátomo** (Fig. 7.16). Os corpos celulares dos neurônios sensoriais que inervam a face estão situados no gânglio do trigêmeo e enviam suas projeções centrais ao tronco cerebral pelo nervo trigêmeo. A inervação trigeminal da face é subdividida em

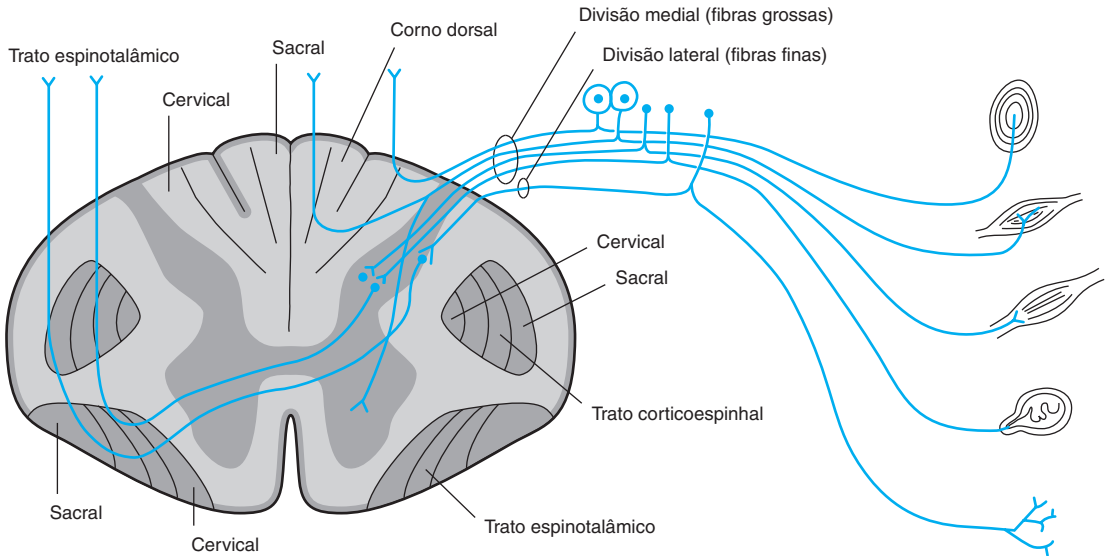



***Fig. 7.15*** Ilustração esquemática de um segmento da medula espinhal com suas raízes dorsais, células ganglionares e órgãos sensoriais. Os órgãos sensoriais ilustrados (de cima para baixo) são os corpúsculos de Pacini, o fuso muscular, o órgão tendinoso, a terminação encapsulada e as terminações nervosas livres. A disposição somatotópica das fibras nos cornos dorsais, no trato espinotalâmico e no trato corticoespinhal também está ilustrada. (Reproduzido, com autorização, de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

regiões, cada qual inervada por uma das três divisões do nervo trigêmeo.

As raízes dorsais entram no corno dorsal da medula espinhal (Fig. 7.15). As fibras mielinizadas grossas dividem-se em ramos ascendentes e descendentes e formam sinapses com os neurônios da substância cinzenta dorsal de alguns poucos segmentos medulares, ou se estendem pelos **cornos dorsais** e terminam nos núcleos grácil ou cuneiforme, no mesmo lado da parte inferior do bulbo. Os neurônios secundários do corno dorsal também enviam axônios ascendentes até os cornos dorsais. As fibras dos cornos dorsais são deslocadas medialmente à medida que novas fibras são acrescentadas, de forma que na medula cervical as fibras das pernas estão localizadas em posição medial e as dos braços em posição lateral (Fig. 7.15). Os núcleos grácil e cuneiforme enviam fibras que cruzam a linha média no bulbo e sobem ao tálamo como **lemnisco medial** (Fig. 7.17). O sistema corno dorsal-lemnisco transmite informações sobre pressão, posição dos membros, vibração, direção dos movimentos, reconhecimento da textura e da forma, e discriminação entre dois pontos.

Fibras mielinizadas finas e fibras não-mielinizadas entram na porção lateral do corno dorsal e formam sinapses com os neurônios espinhais dorsais dentro de um ou dois segmentos. A maioria das fibras secundárias provenientes dessas células cruza na comissura espinhal anterior e sobe pela região anterolateral como **tratos espinotalâmicos laterais**. As fibras cruzadas são acrescentadas à parte interna do trato, de forma que na medula cervical as fibras das pernas estão localizadas superficialmente, enquanto as dos braços são mais profundas. Essas fibras transmitem informações sobre dor, temperatura e sensibilidade tátil.

A sensibilidade da face é transmitida pelas fibras sensoriais trigeminais que entram na ponte e descem para o bulbo e os segmentos superiores da medula espinhal (Fig. 7.18). As fibras que transmitem informações sensoriais de dor e temperatura terminam no **núcleo do trato espinhal do V nervo craniano**, que fica próximo do corno dorsal da medula cervical. Os estímulos sensoriais de toque, pressão e postura são transmitidos pelas fibras que terminam nos **núcleos sensorial principal** e **mesencefálico do nervo trigêmeo**. Os axônios que se originam dos núcleos trigeminais cruzam a linha média e ascendem como **lemnisco trigeminal** situado em posição ligeiramente medial ao trato espinotalâmico. As fibras provenientes do trato espinotalâmico, do lemnisco medial e do lemnisco trigeminal misturam-se no mesencéfalo

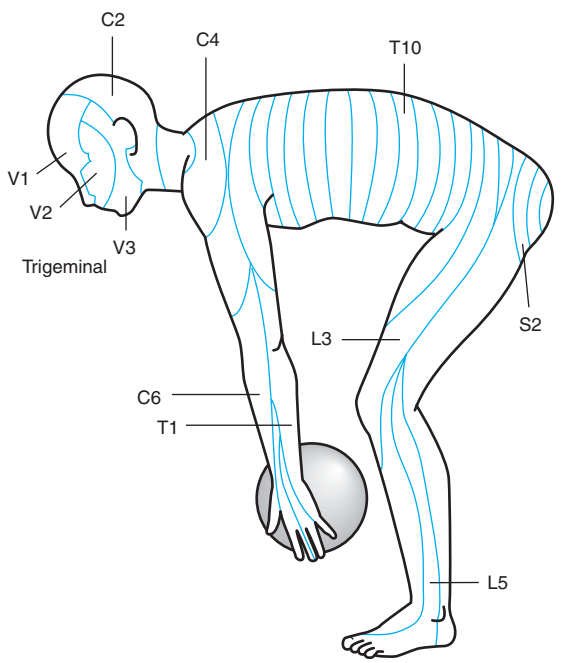



***Fig. 7.16*** Distribuição segmentar do corpo ilustrado na posição quadrúpede aproximada, incluindo a distribuição sensorial do V nervo craniano (trigêmeo). (Reproduzido, com autorização, de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

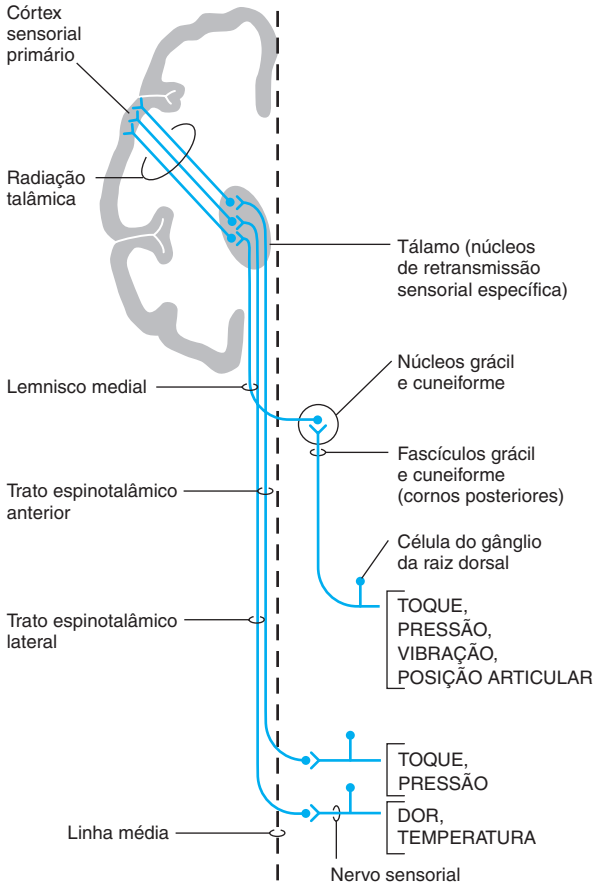



***Fig. 7.17*** Vias sensoriais que transmitem sensações de toque, pressão, vibração, posição das articulações, dor e temperatura. (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

e terminam junto com as fibras sensoriais que ascendem da medula espinhal aos núcleos talâmicos posteriores, principalmente no núcleo ventral póstero-lateral. Esses núcleos talâmicos projetam-se ao córtex somatossensorial primário (áreas 3, 1 e 2 de Brodmann) e à segunda área somatossensorial no declive da fissura de Sylvius (sulco cerebral lateral). A região somatossensorial primária tem organização somatotópica semelhante à do córtex motor primário.

## Fisiologia

### A. Dor

As terminações nervosas livres das fibras C não-mielinizadas e das fibras Aδ mielinizadas finas da pele transmitem informações sensoriais em resposta aos estímulos químicos, térmicos e mecânicos. A estimulação intensa dessas terminações nervosas provoca sensação de dor. Ao contrário da pele, a maioria dos tecidos profundos é relativamente insensível aos estímulos químicos ou nocivos. Entretanto, os distúrbios inflamatórios podem sensibilizar os aferentes sensoriais provenientes dos tecidos profundos e causar dor por estimulação mecânica. Essa sensibilização parece ser mediada pela bradicinina, pelas prostaglandinas e pelos leucotrienos liberados durante a resposta inflamatória. A informação proveniente das fibras aferentes primárias é retransmitida pelos gânglios sensoriais ao corno dorsal da medula espinhal e, em seguida, ao trato espinotalâmico contralateral que está conectado aos neurônios talâmicos que se projetam ao córtex somatossensorial.

As lesões dessas conexões neurais causam anormalidades na percepção da dor e da temperatura e também podem gerar sensações dolorosas anormais (**disestesias**), geralmente na área da perda da sensibilidade. Esse tipo de sensação é conhecido como **dor neuropática** e comumente se assemelha à ardência, ao formigamento ou aos choques elétricos. A dor neuropática pode ter vários mecanismos. As fibras nervosas periféricas lesadas tornam-se extremamente sensíveis aos estímulos mecânicos e podem disparar espontaneamente sem qualquer estimulação perceptível. Além disso, elas ficam hipersensíveis à norepinefrina liberada pelos neurônios pós-ganglionares simpáticos. Os impulsos elétricos podem difundir-se anormalmente de uma fibra para outra (**condução efáptica**), promovendo os disparos simultâneos de várias fibras. Os neuropeptídios liberados pelos nervos lesados podem desencadear uma reação inflamatória que estimula a dor. No corno dorsal, os neurônios espinhais desenervados podem ser ativados espontaneamente. No cérebro e na medula espinhal, a reorganização sináptica ocorre em resposta à lesão e pode reduzir o limiar da dor. Além disso, a inibição das vias que modulam a transmissão das informações sensoriais na medula espinhal e no tronco cerebral pode desencadear dor neuropática.

Os circuitos de modulação da dor exercem influência significativa na intensidade da dor percebida. Um desses circuitos (Fig. 7.19) é formado pelas células da substância cinzenta periaqueductal do mesencéfalo, que recebem aferentes do córtex frontal e do hipotálamo e projetam-se aos neurônios medulares rostroventrais. Por sua vez, esses neurônios projetam-se na substância branca dorsolateral da medula espinhal e terminam nos neurônios do corno dorsal. Outras vias descendentes originam-se de outros núcleos do tronco cerebral (lócus cerúleo, núcleo da rafe dorsal e núcleo reticular gigantocelular). Os neurotransmissores principais utilizados por esses sistemas são endorfinas, serotonina e norepinefrina e isso constitui a razão para a utilização dos opióides, dos agonistas da serotonina e dos inibidores da recaptação da norepinefrina no tratamento da dor.

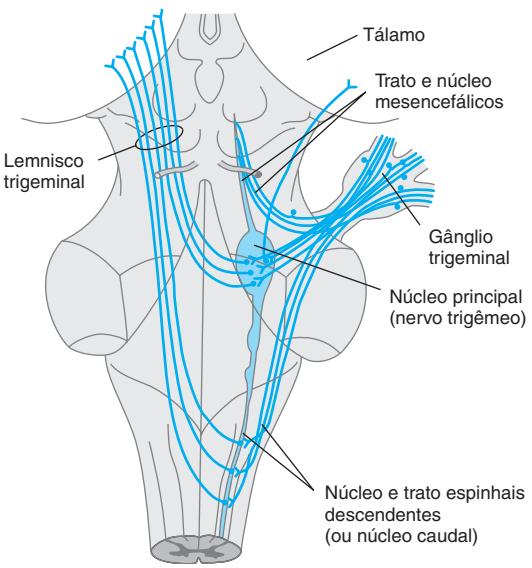



***Fig. 7.18*** Ilustração esquemática do sistema trigeminal. (Reproduzido, com autorização, de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

## B. Propriocepção e Sensibilidade Vibratória

Os receptores existentes nos músculos, nas articulações e nos tendões fornecem informações quanto à pressão profunda, bem como à posição e aos movimentos das partes do corpo. Isso permite ao indivíduo determinar o tamanho, o peso, a forma e a textura dos objetos. As informações são retransmitidas à medula espinhal por fibras mielinizadas Aα e Aβ grossas e ao tálamo pelo sistema lemniscal do corno dorsal. A detecção da vibração depende da sensibilidade tátil e da percepção das alterações rápidas da pressão profunda. Por sua vez, isso depende de várias fibras sensoriais cutâneas e profundas e é comprometido pelas lesões múltiplas dos nervos periféricos, dos cornos dorsais, do lemnisco medial ou do tálamo, mas raramente por lesões de nervos isolados. A sensibilidade vibratória geralmente é deprimida simultaneamente à propriocepção.

## C. Sensibilidade Discriminativa

O córtex sensorial primário possibilita a percepção das informações somatossensoriais e a capacidade de realizar discriminações sensoriais. As percepções dos estímulos táteis, dolorosos, térmicos e vibratórios são consideradas as modalidades principais da sensibilidade e estão relativamente bem preservadas nos pacientes com lesões do córtex sensorial ou das suas projeções provenientes do tálamo. Por outro lado, as tarefas complexas que exigem integração dos vários estímulos somatossensoriais e destes com as informações auditivas ou visuais estão dificultadas. Isso inclui a capacidade de discriminar dois pontos estimulados na pele (**discriminação de dois pontos**), localizar estímulos táteis, perceber a posição das partes do corpo no espaço, reconhecer letras ou números desenhados na pele (**grafestesia**) e identificar objetos por sua forma, seu tamanho e sua textura (**estereognosia**).

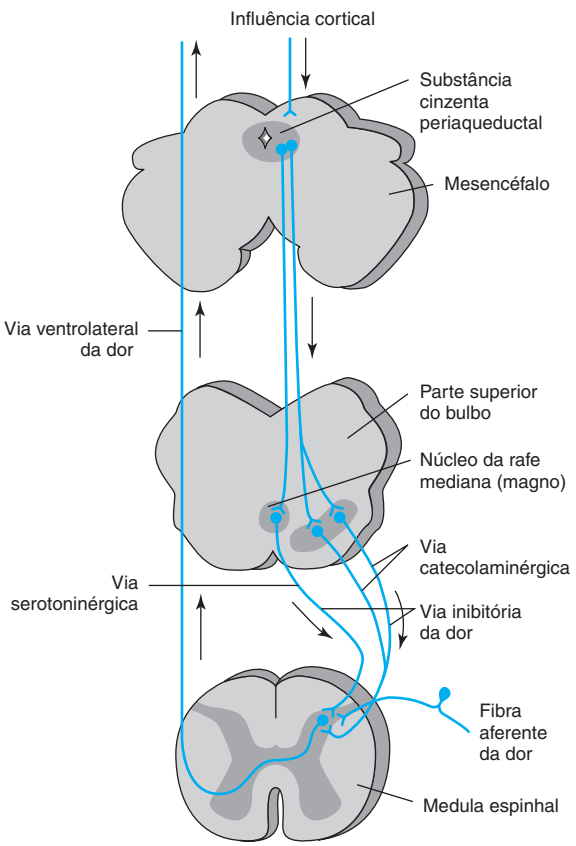



***Fig. 7.19*** Ilustração esquemática das vias envolvidas no controle da dor. (Cortesia de A Basbaum.)

## D. Anatomia da Perda de Sensibilidade

Os padrões da perda de sensibilidade geralmente indicam o nível da lesão do sistema nervoso. As perdas sensoriais distais simétricas dos membros, envolvendo mais as pernas do que os braços, comumente indicam um distúrbio generalizado em vários nervos periféricos (**polineuropatia**). Os sintomas e os déficits sensoriais podem estar limitados à distribuição de um único nervo periférico (**mononeuropatia**), ou de dois ou mais nervos periféricos (**mononeuropatia múltipla**). Sintomas limitados a um dermátomo sugerem lesão de uma raiz dorsal (**radiculopatia**).

Na medula espinhal, a segregação dos tratos e a disposição somatotópica das fibras originam um padrão característico de perda sensorial. A perda da sensibilidade à dor e à temperatura de um lado do corpo e da propriocepção do lado oposto ocorrem com as lesões que afetam uma metade da medula no mesmo lado do déficit proprioceptivo (**síndrome de Brown-Séquard**; Fig. 7.20). A compressão dos segmentos altos da medula espinhal suprime a sensibilidade à dor, à temperatura e ao toque, primeiramente nas pernas, porque as fibras espinotalâmicas dos membros inferiores são mais superficiais. A compressão mais grave também afeta as fibras provenientes do tronco. Nos pacientes com compressão da medula espinhal, a lesão geralmente está localizada acima do dermátomo mais alto afetado pelo déficit. Desse modo, os exames radiográficos devem ser ajustados para demonstrar a medula espinhal no nível e acima do nível do déficit sensorial detectado ao exame clínico. As lesões medulares intrínsecas que afetam as regiões centrais da medula comumente suprimem a sensibilidade à dor e à temperatura no nível da lesão, porque as fibras que cruzam a comissura anterior e entram nos tratos espinotalâmicos estão localizadas mais ao centro. Por essa razão, a ampliação do canal cervical central dos pacientes com **siringomielia** geralmente suprime a sensibilidade à dor e à temperatura nos ombros e nos braços (Fig. 7.21).

As lesões do tronco cerebral que afetam o trato espinotalâmico causam perda da sensibilidade à dor e à temperatura no lado oposto do corpo. No bulbo, essas lesões podem envolver o núcleo trigeminal espinhal adjacente e causar um déficit sensorial "cruzado", com envolvimento da face ipsolateral e dos membros contralaterais. Acima do bulbo, os tratos espinotalâmicos e trigeminotalâmicos estão muito próximos e as lesões causam perdas sensoriais contralaterais na face e nos membros. No mesencéfalo e no tálamo, as fibras do lemnisco lateral acompanham as fibras que transmitem estímulos térmicos e dolorosos, e as lesões dessas estruturas tendem a suprimir todas as sensibilidades principais no lado contrário ao da lesão. Como as fibras sensoriais convergem no tálamo, as lesões dessa estrutura tendem a causar perda praticamente igual das sensibilidades à dor, à temperatura e aos estímulos proprioceptivos na metade contralateral da face e do corpo. As lesões do córtex sensorial do lobo parietal dificultam a discriminação das sensações geradas no lado oposto do corpo, enquanto a percepção das modalidades principais de sensibilidade pode estar relativamente preservada.

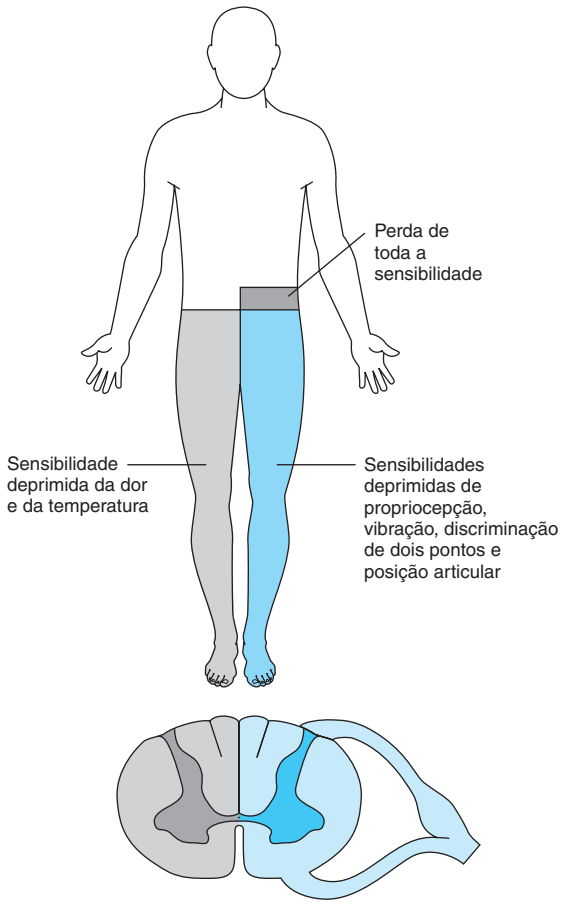



***Fig. 7.20*** Síndrome de Brown-Séquard com lesão no nível da décima vértebra torácica à esquerda (os déficits motores não estão ilustrados). (Reproduzido, com autorização, de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

## AUTO-AVALIAÇÃO

**19.** *Que fibras transmitem a dor e de que forma elas são separadas das que transmitem informações proprioceptivas na medula espinhal?*

**20.** *Quais são as diferenças nas características das perdas sensoriais originadas em diferentes níveis do sistema nervoso?*

**21.** *Qual é a função do córtex sensorial do lobo parietal e quais são as manifestações clínicas da lesão dessa área?*

# VISÃO E CONTROLE DOS MOVIMENTOS OCULARES

O sistema visual constitui a fonte mais importante das informações sensoriais quanto ao nosso ambiente. O sistema e as vias visuais de controle dos movimentos oculares estão entre as estruturas mais bem caracterizadas do sistema nervoso. Em geral, a familiaridade com esses aspectos neuroanatômicos é extremamente valiosa para a localização das doenças neurológicas.

## Anatomia

A córnea e o cristalino fazem a refração e a focalização das imagens na porção posterior fotossensível da retina. A retina posterior contém dois tipos de células fotorreceptoras especializadas (**cones** e **bastonetes**), que transformam os fótons em sinais elétricos. Na retina, a imagem fica invertida nos planos horizontal e vertical, de forma que o campo visual inferior incide nas partes superiores da retina e o campo lateral é detectado na metade nasal da retina.

As fibras provenientes da metade nasal da retina percorrem a região medial do nervo óptico e cruzam para o lado oposto no **quiasma óptico** (Fig. 7.22). Cada **trato óptico** contém fibras da mesma metade do campo visual dos dois olhos. Os tratos ópticos terminam nos **núcleos geniculados laterais** do tálamo. Os neurônios desses núcleos enviam fibras ao córtex visual primário do lobo occipital (área 17, **córtex calcarino**; ver Fig. 7.9). Essas fibras formam as **radiações ópticas** que se estendem pela substância branca dos lobos temporais e pela parte inferior dos lobos parietais.

Os movimentos oculares são produzidos pelos músculos extra-oculares, que funcionam em pares para mover os olhos nos três eixos (Fig. 7.23). Esses músculos são inervados pelos nervos **oculomotor** (III), **troclear** (IV) e **abducente** (VI). O

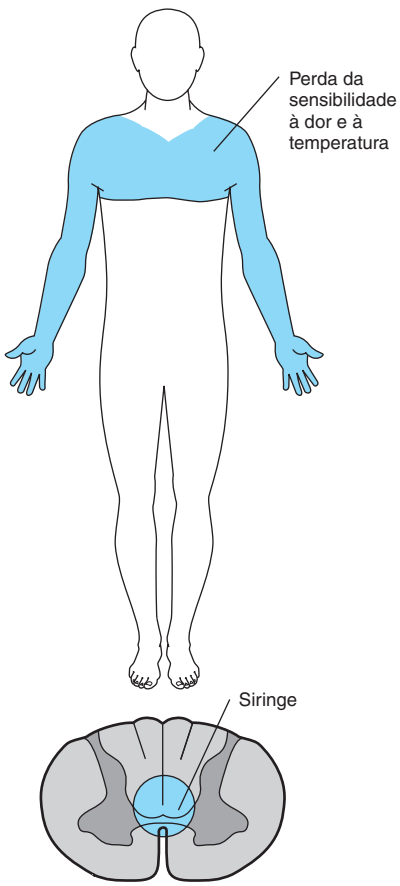



***Fig. 7.21*** Siringomielia (formação de uma cavidade dentro da medula espinhal, resultante da decomposição das neoformações gliomatosas, que se evidencia clinicamente por dor e parestesias seguidas de atrofia dos músculos das mãos) da região cervicotorácica da medula. (Reproduzido, com autorização, de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

nervo oculomotor inerva os **músculos retos medial, superior** e **inferior** e os **músculos oblíquos inferiores**. Além disso, ele inerva o músculo elevador da pálpebra ipsolateral, que levanta a pálpebra. O nervo oculomotor também transmite fibras parassimpáticas que medeiam a constrição pupilar (ver descrição mais adiante). As fibras do nervo troclear cruzam antes de sair do tronco cerebral e cada nervo troclear inerva o **músculo oblíquo superior** contralateral. O nervo abducente inerva o **músculo reto lateral** do mesmo lado.

Os centros do controle do olhar no córtex e no tronco cerebral inervam os núcleos motores extra-oculares e são responsáveis pelo controle supranuclear do olhar. O **centro do olhar vertical** está localizado no tegmento do mesencéfalo, enquanto os **centros do olhar lateral** estão situados na formação reticular paramediana da ponte. Cada centro do olhar lateral envia fibras ao núcleo abducente ipsolateral adjacente e, por meio do **fascículo longitudinal medial**, ao núcleo oculomotor contralateral. Por essa razão, a ativação do centro do olhar lateral direito estimula o desvio conjugado dos olhos para a direita. Os **movimentos oculares sacádicos** (rápidos) são iniciados pelos **campos oculares frontais** do córtex pré-motor, que estimulam o movimento conjugado dos olhos para o lado oposto. Os movimentos oculares mais lentos necessários à perseguição dos objetos em movimento são controlados pelos centros parietocci-

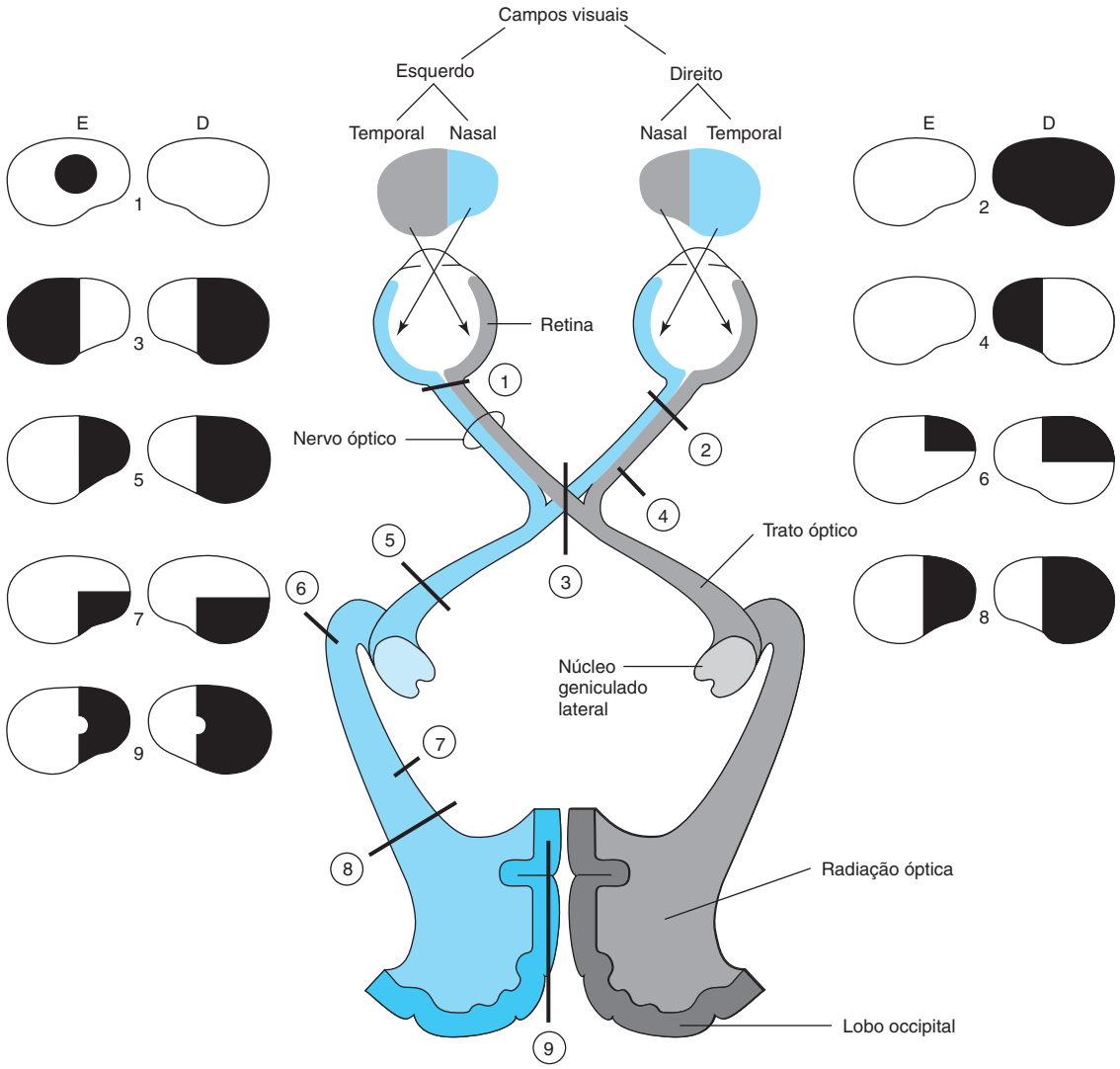



***Fig. 7.22*** Anormalidades comuns dos campos visuais e suas bases anatômicas. ① Escotoma central causado pela inflamação do disco óptico (neurite óptica) ou do nervo óptico (neurite retrobulbar) esquerdo. ② Cegueira total do olho direito pela lesão completa do nervo óptico direito. ③ Hemianopsia bitemporal causada pela pressão exercida por um tumor hipofisário no quiasma óptico. ④ Hemianopsia nasal direita causada por uma lesão periquiasmática (p. ex., calcificação da artéria carótida interna). ⑤ Hemianopsia homônima direita por uma lesão do trato óptico esquerdo. ⑥ Quadrantanopsia superior homônima direita causada pelo envolvimento parcial da radiação óptica por uma lesão no lobo temporal esquerdo (alça de Meyer). ⑦ Quadrantanopsia inferior homônima direita causada pelo envolvimento parcial da radiação óptica por uma lesão no lobo parietal esquerdo. ⑧ Hemianopsia homônima direita atribuída à lesão completa da radiação óptica esquerda. (Uma falha semelhante também pode ser causada pela lesão parcial.) ⑨ Hemianopsia homônima direita (com preservação macular) resultante da obstrução da artéria cerebral posterior. (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

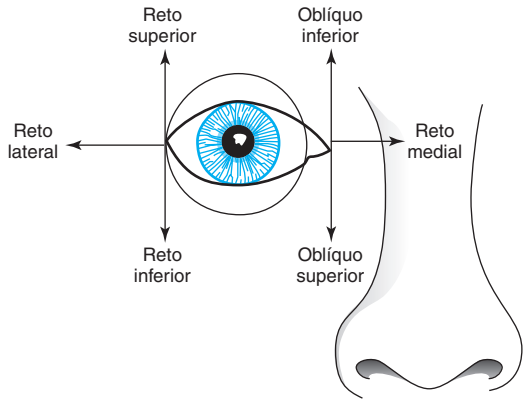



***Fig. 7.23*** Músculos extra-oculares responsáveis pelas seis posições principais do olhar. O olho é aduzido pelo reto medial e abduzido pelo reto lateral. O olho em adução é elevado pelo oblíquo inferior e abaixado pelo oblíquo superior; o olho em abdução é elevado pelo reto superior e abaixado pelo reto inferior. (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

pitais do olhar, que estimulam o olhar conjugado para o lado do centro do olhar. Essas áreas corticais controlam os movimentos oculares por meio de suas conexões com os centros do olhar localizados no tronco cerebral.

O diâmetro das pupilas é determinado pelo equilíbrio entre os estímulos simpáticos e parassimpáticos dos músculos pupilares. Os **núcleos oculomotores parassimpáticos de Edinger-Westphal** enviam fibras pelos nervos oculomotores, que formam sinapses nos gânglios ciliares intra-orbitários e inervam os músculos constritores da pupila.

A parte motora da dilatação pupilar é controlada por um sistema de três neurônios (Fig. 7.24). Esse sistema é formado pelos axônios provenientes dos neurônios do hipotálamo póstero-lateral, que descem pelo tegmento lateral do tronco cerebral e pela coluna intermediolateral da medula espinhal cervical até o nível de T1. Nesse ponto, os axônios terminam nos neurônios simpáticos pós-ganglionares localizados dentro da substância cinzenta lateral da medula torácica. Esses neurônios enviam axônios que formam sinapses com os neurônios pós-ganglionares do gânglio cervical superior. Os neurônios pós-ganglionares emitem fibras que se estendem dentro do nervo trigêmeo e inervam a íris. As fibras também inervam os músculos tarsais das pálpebras. A lesão dessas conexões causa a **síndrome de Horner**, que consiste em miose, ptose e supressão da transpiração no mesmo lado da lesão.

## Fisiologia

### A. Visão

Os bastonetes são sensíveis à luz de baixa intensidade e são mais numerosos nas regiões periféricas da retina. Na retinite pigmentosa, a degeneração da retina começa na periferia. Por essa razão, a dificuldade de enxergar no crepúsculo é um dos primeiros sintomas dessa doença. Os cones são responsáveis pela percepção dos estímulos gerados pela luz forte e pela discriminação das cores. Essas estruturas estão concentradas na região macular, que é essencial à acuidade visual. Nos distúrbios da retina ou do nervo óptico que comprometem a acuidade, a dificuldade em discriminar cores comumente é um sinal precoce.

O processamento visual começa na retina, onde as informações reunidas pelos cones e pelos bastonetes são modificadas pelas interações entre as células bipolares, amácrinas e horizontais. As células amácrinas e as bipolares enviam seus estímulos às células ganglionares, cujos axônios constituem o nervo óptico. Os fotorreceptores transmitem informações quanto ao nível absoluto de iluminação. O processamento na retina torna as células ganglionares sensíveis às diferenças simultâneas de contraste para permitir a detecção dos limites dos objetos.

Os axônios das células ganglionares terminam com um padrão altamente ordenado em camadas bem-definidas dos núcleos geniculados laterais. Em virtude da separação das fibras no quiasma óptico, os campos receptores das células do núcleo geniculado lateral estão localizados no campo visual contralateral. Os neurônios geniculados estão dispostos em seis camadas e os axônios das células ganglionares de cada olho terminam em camadas diferentes. As células das diferentes camadas estão em correspondência exata, de forma que os campos receptores das células da mesma parte de cada camada estão localizados nas regiões correspondentes das duas retinas. Uma porcentagem maior das células está dedicada à região macular das duas retinas. Isso reflete a utilização da retina central para definir a acuidade visual e diferenciar as cores. Parte do processamento visual ocorre nos núcleos geniculados, principalmente a percepção do contraste e dos limites e a detecção dos movimentos.

No córtex visual primário, os campos visuais provenientes dos olhos também estão representados em projeção topográfica. Os neurônios corticais estão organizados funcional-

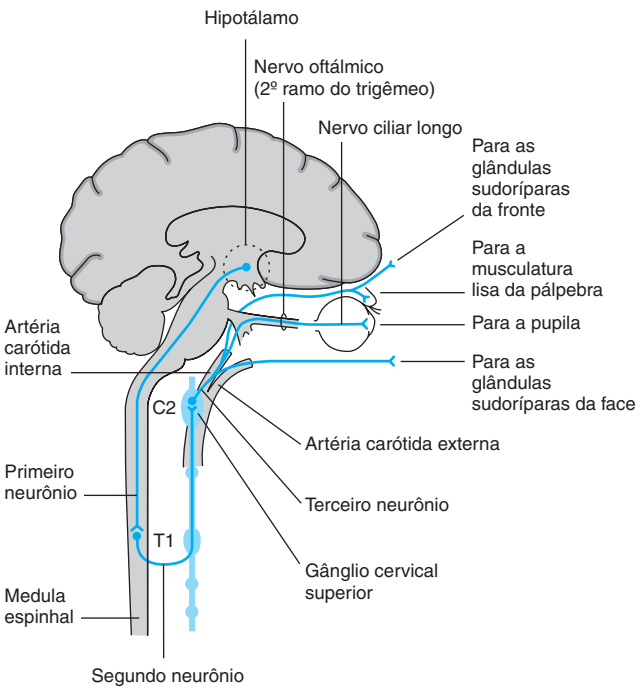



***Fig. 7.24*** Vias oculossimpáticas. Essa via de três neurônios projeta-se do hipotálamo à coluna intermediolateral da medula espinhal, depois ao gânglio cervical superior (simpático) e, por fim, às pupilas, aos músculos lisos das pálpebras e às glândulas sudoríparas da fronte e da face. A interrupção dessas vias causa síndrome de Horner. (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

mente em colunas perpendiculares à superfície do córtex. As fibras geniculadas terminam na camada IV do córtex visual e as células situadas dentro de uma coluna acima e abaixo da camada IV mostram o mesmo predomínio ocular e campos receptores semelhantes. As colunas alternantes estreitas de células fornecidas por um ou outro olho estão situadas próximas uma da outra (**colunas de dominância ocular**). Grande parte do processamento visual ocorre no córtex visual primário, incluindo-se a síntese dos campos receptores complexos e a determinação do eixo de orientação, da posição e da cor. A retina não está representada simplesmente como um mapa no córtex; pelo contrário, cada área da retina está representada em várias colunas e é analisada com base na posição, na cor e na orientação dos objetos. Assim como ocorre no trato geniculado, uma parte significativa do córtex visual primário está dedicada à análise das informações originadas das regiões maculares das duas retinas. As áreas corticais 18 e 19 (e muitas outras) realizam os níveis mais delicados de processamento visual.

A organização anatômica do sistema visual ajuda a localizar as doenças neurológicas (Fig. 7.22). As lesões da retina ou dos nervos ópticos (**lesões pré-quiasmáticas**) comprometem a visão do olho ipsolateral. As lesões que comprimem a parte central do quiasma (p. ex., tumores hipofisários) interrompem o cruzamento das fibras provenientes das metades nasais das duas retinas e causam **hemianopsia bitemporal**. As lesões que afetam as estruturas situadas por trás do quiasma (**lesões retroquiasmáticas**) causam perda visual nos campos contralaterais dos dois olhos. As lesões que destroem completamente o trato óptico, o núcleo geniculado lateral ou as radiações ópticas de um lado produzem **hemianopsia homônima** contralateral. A destruição seletiva das radiações ópticas do lobo temporal causa **quadrantanopsia superior**, enquanto as lesões das radiações ópticas parietais provocam **quadrantanopsia inferior**. As porções posteriores das radiações ópticas e o córtex calcarino são irrigados principalmente pela artéria cerebral posterior, enquanto a região macular do córtex visual recebe alguma circulação colateral da artéria cerebral média. Por essa razão, as lesões do córtex visual primário geralmente causam hemianopsia homônima contralateral, mas a visão macular pode estar preservada se a lesão for causada pela obstrução da artéria cerebral posterior.

## B. Movimentos Oculares

Os movimentos conjugados dos olhos são modulados pelas informações proprioceptivas geradas nas estruturas do pescoço e pelas informações relativas ao movimento e à posição da cabeça fornecidas pelo sistema vestibular. Essas informações são utilizadas para manter a fixação em um ponto estático quando se movimenta a cabeça. Nos pacientes em coma, a integridade dessas vias oculovestibulares e oculocefálicas pode ser avaliada pela manobra dos "olhos-de-boneca". Esse teste é realizado virando-se rapidamente a cabeça do paciente comatoso, o que normalmente provoca o movimento conjugado dos olhos em direção oposta. A irrigação da orelha com 10 a 20 ml de água gelada reduz a atividade do labirinto desse lado e provoca nistagmo espasmódico, com seu componente rápido afastando-se da orelha irrigada do paciente consciente. No coma, o componente sacádico rápido é suprimido e a influência vestibular nos movimentos oculares predomina. Nesses casos, a irrigação com água gelada causa desvio dos olhos na direção da orelha irrigada. Essas respostas calóricas são suprimidas pelas lesões do mesencéfalo ou da ponte, pela lesão do labirinto, ou pelos fármacos que inibem a função vestibular.

## C. Função Pupilar

O diâmetro das pupilas é controlado pela luminosidade ambiente percebida pela retina (Fig. 7.25). As fibras provenientes de cada retina terminam nos núcleos pré-tetais do mesencéfalo, que enviam fibras aos dois núcleos de Edinger-Westphal. Essas fibras são responsáveis pela constrição pupilar nos ambientes muito iluminados. Nas situações com baixa luminosidade, esse reflexo é inibido e a influência das fibras simpáticas predomina e causa dilatação das pupilas. As fibras constritoras pupilares liberam acetilcolina, que ativa seus receptores muscarínicos e, desse modo, estimula a contração do músculo do esfíncter pupilar da íris. As fibras pupilares simpáticas liberam norepinefrina, que ativa os receptores $\alpha_1$-adrenérgicos e causam contração do músculo radial da íris. Os fármacos que inibem os receptores muscarínicos (p. ex., atropina) ou que estimulam os receptores $\alpha_1$-adrenérgicos (p. ex., epinefrina) dilatam as pupilas, enquanto os fármacos que estimulam os receptores muscarínicos ou bloqueiam os receptores $\alpha_1$-adrenérgicos causam constrição pupilar.

### AUTO-AVALIAÇÃO

**22.** *Qual é o trajeto percorrido pelas fibras entre a retina e o córtex visual?*

**23.** *Qual é a inervação dos músculos extra-oculares?*

**24.** *Descreva como as lesões situadas em vários segmentos das vias visuais produzem anormalidades características nos campos visuais.*

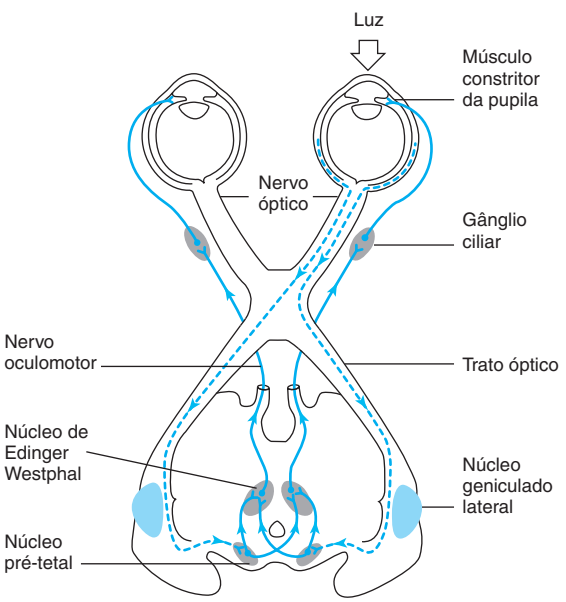



***Fig. 7.25*** Bases anatômicas do reflexo pupilar à luz. As vias visuais aferentes que partem da retina para os núcleos pré-tetais do mesencéfalo estão representadas por linhas tracejadas; as vias pupiloconstritoras eferentes que se estendem do mesencéfalo para as retinas estão ilustradas por linhas contínuas. Observe que a iluminação de um olho causa constrição pupilar bilateral. (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

# AUDIÇÃO E EQUILÍBRIO

## Anatomia

As estruturas da orelha média têm como função amplificar e transmitir os sons até a cóclea, onde células sensoriais especializadas (células pilosas) estão preparadas para detectar variações da amplitude e da freqüência do som. Os canais semicirculares contêm células pilosas especializadas, que detectam o movimento do líquido endolinfático existente dentro desses canais. Células pilosas semelhantes existentes no sáculo e no utrículo detectam o movimento da membrana otolítica, que é formada por cristais de carbonato de cálcio embebidos em uma matriz. As células pilosas dos canais semicirculares detectam aceleração angular, enquanto as do sáculo e do utrículo detectam aceleração linear. Os axônios provenientes dos neurônios auditivos e vestibulares formam o oitavo nervo craniano, que atravessa a parte petrosa do osso temporal, reúne-se ao nervo facial e entra na fossa posterior pelo canal auditivo. As fibras auditivas terminam nos núcleos cocleares da ponte e as fibras vestibulares terminam no complexo dos núcleos vestibulares.

Os neurônios cocleares enviam fibras bilateralmente a um conjunto de núcleos auditivos no mesencéfalo e, por fim, os impulsos são retransmitidos pelos núcleos talâmicos geniculados mediais ao córtex auditivo localizado nos giros temporais superiores. Os núcleos vestibulares mantêm conexões com o cerebelo, os núcleos rubros, os centros do olhar no tronco cerebral e a formação reticular do tronco cerebral. Os núcleos vestibulares exercem controle significativo da postura por meio das vias vestibuloespinhais, rubroespinhais e reticuloespinhais.

## Fisiologia

### A. Audição

Há três tipos de perda auditiva: (1) **surdez de condução**, que é causada pelas doenças das orelhas externa ou média que dificultam a condução e a amplificação do som do ambiente externo até a cóclea; (2) **surdez neurossensorial** resultante das doenças da cóclea ou do oitavo nervo craniano; e (3) **surdez central** causada pelas doenças que afetam os núcleos cocleares ou as vias auditivas do SNC. Em vista da redundância das vias centrais, quase todos os casos de perda auditiva são causados por surdez de condução ou surdez neurossensorial. Além da perda auditiva, as doenças do sistema auditivo podem causar **tinido**, ou sensação subjetiva de ruídos na orelha. O tinido resultante dos distúrbios da cóclea ou do oitavo nervo craniano soa como um som não-musical constante e pode ser descrito como som de campainha, assobio, silvo, zunido ou rugido. Episódios transitórios de tinido ocorrem na maioria dos indivíduos e não indicam doença associada. Quando é persistente, o tinido geralmente está associado à perda auditiva.

As surdezes de condução e neurossensorial podem ser diferenciadas pelo teste da audição com um diapasão de 512 Hz. No **teste de Rinne**, o diapasão é aplicado no processo mastóide por trás da orelha e, em seguida, é colocado no meato auditivo. Se o som for mais forte no meato, o teste é positivo. Normalmente, o teste é positivo porque o som transmitido pelo ar é amplificado pelas estruturas da orelha média. Na surdez neurossensorial, embora a percepção dos sons esteja reduzida, o teste de Rinne ainda é positivo porque as estruturas da orelha média estão preservadas. Na surdez de condução, os sons não são percebidos tão bem pela condução aérea e o teste é negativo. No **teste de Weber**, o diapasão é aplicado na linha média da fronte. Com a surdez de condução, o som é percebido mais facilmente pela orelha anormal, enquanto na surdez neurossensorial o som é mais nítido no ouvido normal. A **audiometria** também pode diferenciar esses dois tipos de perda auditiva. Em geral, a surdez neurossensorial causa perda mais intensa dos sons agudos, enquanto a surdez de condução compromete mais os sons graves.

### B. Função Vestibular

Ao contrário da audição, a função vestibular freqüentemente é alterada por pequenas lesões do tronco cerebral. Os núcleos vestibulares ocupam grande parte do tronco cerebral lateral, que se estende entre o bulbo e o mesencéfalo. Embora haja diversas conexões bilaterais entre os núcleos vestibulares e as outras vias motoras, essas conexões não são redundantes, mas sim extremamente lateralizadas, e atuam simultaneamente para controlar a postura, o equilíbrio e os movimentos conjugados dos olhos.

Os pacientes com doenças do sistema vestibular queixam-se de desequilíbrio e tontura. Doenças cerebelares também causam desequilíbrio, mas geralmente são descritas como distúrbios da coordenação, em vez de sensação de tontura na cabeça. A interpretação da queixa de tontura comumente pode ser difícil. Alguns pacientes utilizam esse termo vagamente para descrever sensações de tonteira, fraqueza ou mal-estar. Perguntas diretas geralmente são necessárias para determinar se realmente há uma sensação anormal de movimento (**vertigem**).

A vertigem pode ser causada por doenças do labirinto ou do nervo vestibular (vertigem periférica), ou pela disfunção do tronco cerebral e das vias neurais do SNC (vertigem central). Em geral, a vertigem periférica é mais grave e está associada às náuseas e aos vômitos, principalmente se tiver início súbito. As doenças dos neurônios dos canais semicirculares ou das suas fibras comumente causam vertigem rotacional, enquanto as doenças que afetam o utrículo ou o sáculo causam sensações de oscilação ou inclinação, como se o paciente estivesse em um barco. As lesões traumáticas e isquêmicas também podem causar perda auditiva. A disfunção de um labirinto comumente causa **nistagmo espasmódico** horizontal e rotatório. A fase lenta do nistagmo é causada pela ação desimpedida do labirinto normal, que desvia os olhos para o lado da lesão. A fase espasmódica rápida é decorrente de um movimento brusco, que mantém a fixação.

Em geral, a vertigem resultante das lesões do SNC é menos grave do que a vertigem periférica e comumente está associada a outras anormalidades da função do tronco cerebral. Além disso, o nistagmo associado às lesões centrais pode ocorrer com os movimentos verticais do olhar, ou com movimentos em várias direções. As causas comuns da vertigem central são isquemia ou tumores do tronco cerebral e esclerose múltipla.

# CONSCIÊNCIA, ALERTA E COGNIÇÃO

## Anatomia

Consciência é a percepção de si próprio e do ambiente e tem dois componentes: **alerta**, que é o estado desperto; e **cognição**, que é a soma de todas as atividades mentais. Essa diferenciação é útil porque os distúrbios neurológicos podem afetar diferentemente o nível de alerta e a cognição. O estado de alerta é gerado pela atividade do sistema de ativação reticular ascendente (Fig. 7.26), que é formado pelos neurônios localizados no tronco cerebral mesencefálico central, no hipotálamo lateral e nos núcleos talâmicos mediais, intralaminares e reticulares.

Projeções dispersas emitidas por esses núcleos formam sinapses nos campos dendríticos distais dos neurônios piramidais grandes do córtex cerebral e geram uma resposta de alerta. A cognição é a função principal do córtex cerebral, especialmente do córtex pré-frontal e das áreas de associação corticais dos lobos occipital, temporal e parietal. Algumas funções mentais especializadas estão localizadas em regiões corticais específicas. Vários núcleos subcorticais dos núcleos da base e do tálamo estão diretamente relacionados com as áreas de associação corticais, e as lesões desses núcleos ou das suas interconexões com o córtex podem produzir déficits cognitivos semelhantes aos observados com as lesões corticais.

## Fisiologia

### A. Estado de Alerta

O sistema de ativação reticular é excitado por diversos tipos de estímulos, especialmente por estímulos somatossensoriais. Esse sistema é mais compacto no mesencéfalo e pode ser danificado pelas lesões cerebrais centromediais, que causam supressão do estado de alerta, ou **coma**. Os núcleos e as projeções mais altas são mais difusos e, por esta razão, as lesões rostrais ao mesencéfalo precisam ser bilaterais para causar coma.

A disfunção mais branda causa **estados confusionais** nos quais a consciência está deprimida e o paciente fica sonolento, desatento e desorientado. O nível de alerta está reduzido e o paciente parece sonolento ou adormece facilmente se não for estimulado repetidamente. Os pacientes mais despertos percebem lentamente os estímulos, mas se distraem facilmente e atribuem igual importância aos estímulos importantes e irrelevantes. As percepções podem estar distorcidas e gerar **alucinações** e o paciente pode não conseguir organizar e interpretar um conjunto complexo de estímulos. A anormalidade da percepção interfere com a aprendizagem, a memória e a solução de problemas. Os pensamentos ficam desorganizados e divergentes e o paciente confuso pode sustentar convicções falsas, mesmo em face de evidências quanto à sua falsidade (**ilusões**). Em alguns casos, o estado confusional evidencia-se por **delírio**, que se caracteriza por exacerbação do estado de alerta, distúrbios da percepção, agitação, ilusões, alucinações, convulsões e hiperatividade autonômica (sudorese, taquicardia e hipertensão).

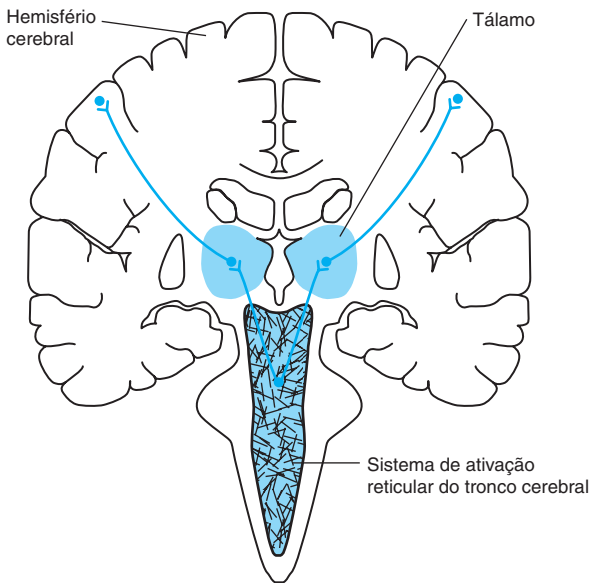



***Fig. 7.26*** Sistema de ativação reticular do tronco cerebral e suas projeções ascendentes ao tálamo e aos hemisférios cerebrais. (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

O coma pode ser causado por distúrbios estruturais ou metabólicos. Algumas lesões estruturais dos hemisférios cerebrais, tais como hemorragias, áreas extensas de infarto isquêmico, abscessos ou tumores, podem expandir-se em alguns minutos ou poucas horas e provocar a herniação dos tecidos cerebrais para dentro da fossa posterior (Fig. 7.27). Se estiver em posição lateral dentro do lobo temporal, a massa expansiva pode forçar o únco do lobo temporal para dentro da cisterna circundante do mesencéfalo e comprimir o terceiro nervo craniano ipsolateral (**herniação uncal**). Isso provoca dilatação das pupilas e disfunção dos músculos extra-oculares inervados por esse nervo. A compressão persistente distorce o mesencéfalo e o paciente entra em coma com posturas fixas dos membros. Com a persistência da herniação, a função da ponte fica prejudicada e as respostas oculovestibulares são perdidas. Por fim, a função bulbar é suprimida e a respiração cessa. As lesões hemisféricas situadas mais perto da linha média comprimem as estruturas da formação reticular talâmica e podem causar coma antes do aparecimento de anormalidades oculares (**herniação central**). Com a continuidade da compressão, a função do mesencéfalo é afetada e causa dilatação pupilar e posturas fixas dos membros. Com a herniação progressiva, as funções vestibulares e depois as funções respiratórias bulbares são perdidas.

Vários distúrbios funcionais podem afetar difusamente a função cerebral e produzir um estado confusional ou coma, se forem graves (Quadro 7.1). A maioria desses distúrbios é aguda e alguns são reversíveis, principalmente os que são causados por fármacos e toxinas metabólicas. Os indícios quanto à causa dessas encefalopatias "metabólicas" são encontrados no exame físico geral, na triagem toxicológica e em alguns estudos hematológicos. Quando esses distúrbios causam coma, as respostas pupilares à luz geralmente estão preservadas, apesar da disfunção oculovestibular ou respiratória. Essa constatação é muito útil na diferenciação entre as causas metabólicas e estruturais do coma.

Os neurônios do mesencéfalo dorsal e principalmente os núcleos existentes na formação reticular da ponte são importantes ao controle do **sono**. Desse modo, as lesões que afetam a ponte podem preservar a consciência, mas alterar o sono. Por outro lado, as lesões difusas do neocórtex (p. ex., isquemia cerebral global) podem preservar o sistema de ativação reticular e os centros do sono no tronco cerebral; os pacientes mantêm os ciclos normais de sono-vigília, mas não conseguem interagir significativamente com o ambiente (coma vigil ou estado apálico).

### B. Cognição

Vários distúrbios alteram a cognição, mas não interferem com o nível de consciência. Em geral, regiões corticais específicas medeiam as diversas funções cognitivas, embora haja superposição e interconexões significativas entre as estruturas corticais e subcorticais envolvidas em todas as atividades mentais. Quando várias dessas funções estão alteradas, diz-se que o paciente tem **demência**. A demência é analisada com mais detalhes nas seções subseqüentes deste capítulo.

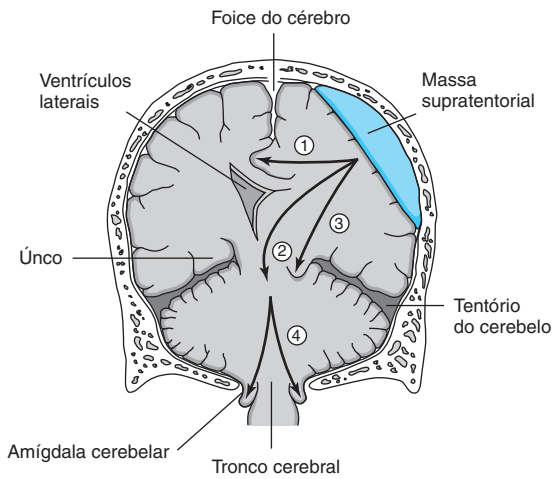



***Fig. 7.27*** Bases anatômicas das síndromes de herniação. As lesões expansivas supratentoriais podem causar deslocamento dos tecidos cerebrais para dentro de um compartimento intracraniano adjacente e provocar: ① herniação cingulada sob a foice cerebral, ② herniação transtentorial inferior (central), ③ herniação uncal sobre a borda do tentório, ou ④ herniação da amígdala cerebelar para dentro do forame magno. O coma e, finalmente, a morte ocorrem quando os processos ②, ③ ou ④ produzem compressão do tronco cerebral. (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

Em geral, o termo córtex pré-frontal (Fig. 7.9) refere-se às áreas 9, 10, 11, 12, 45, 46 e 47 de Brodmann, que estão situadas nas superfícies superiores e laterais dos lobos frontais e nos córtices cingulado, para-olfatório e orbitofrontal inferior e medialmente. Essas regiões são essenciais ao planejamento e ao seqüenciamento ordenado dos comportamentos complexos; à fixação da atenção em vários estímulos ou idéias simultaneamente; à concentração e à alternância flexível do foco da concentração; à apreensão do contexto e do significado das informações; e ao controle dos impulsos, das emoções e das seqüências de pensamentos. A lesão dos lobos frontais ou das conexões com os núcleos caudado e medial dorsal do tálamo causa a **síndrome do lobo frontal**. Os pacientes podem ter alterações drásticas da personalidade e do comportamento, embora as funções sensorimotoras permaneçam intactas. Alguns pacientes tornam-se vulgares na fala, relaxados e sujos, pomposos e irascíveis, enquanto outros perdem o interesse, a espontaneidade, a curiosidade e a iniciativa. O afeto pode ficar apático e embotado (**abulia**). Alguns pacientes perdem as capacidades de criatividade e raciocínio abstrato, e a capacidade de solucionar problemas, ao mesmo tempo em que se tornam excessivamente concretos em seus pensamentos. Em geral, esses pacientes distraem-se facilmente e não conseguem focar a atenção quando expostos a vários estímulos. As manifestações mais dramáticas são observadas depois das lesões bilaterais dos lobos frontais; as lesões unilaterais podem causar anormalidades sutis do comportamento, que às vezes são difíceis de detectar. O envolvimento das áreas pré-motoras pode causar incontinência, incapacidade de realizar atividades motoras aprendidas (**apraxia**), aumentos variáveis do tônus muscular (**paratonia**) e reaparecimento dos reflexos primitivos orais e de preensão palmar (sucção, protrusão labial e enrugamento dos lábios com a estimulação da região perioral).

Em cerca de 90% dos indivíduos normais, a **linguagem** é uma função do hemisfério esquerdo. Embora 99% dos indivíduos destros tenham o hemisfério esquerdo dominante, cerca de 40% dos canhotos têm o hemisfério direito dominante. Na maioria dos canhotos, a dominância hemisférica da linguagem é parcial e a lesão do hemisfério dominante tende a comprometer menos gravemente a linguagem do que nos indivíduos destros. As regiões corticais mais essenciais à linguagem são as áreas de Broca (área 44) e Wernicke (área 22), o córtex auditivo primário (áreas 41 e 42) e as áreas de associação frontais e temporoparietais adjacentes (Fig. 7.9). As lesões dessas áreas ou das suas conexões com as outras regiões corticais causam **afasia**. As lesões das áreas frontais da fala causam fala não-fluente, disártrica e hesitante, enquanto as lesões da área temporal da fala originam uma fala que contém vários erros, ou pode ser totalmente destituída de palavras compreensíveis. Os pacientes com lesões das áreas temporais da fala também não conseguem compreender as palavras faladas. O isolamento da área temporal da fala de suas conexões com os lobos occipitais causa incapacidade de ler (**alexia**). As regiões do lobo parietal adjacente ao lobo temporal são importantes para a recordação das palavras aprendidas antes e as lesões dessas estruturas podem causar **anomia**. A região parietal inferior é importante para a transdução das mensagens lingüísticas geradas nas áreas temporais da linguagem em símbolos visuais. A lesão dessa região pode causar incapacidade de escrever (**agrafia**).

A **memória** depende de que as informações sejam registradas pelo córtex somatossensorial, auditivo ou visual primário. As áreas corticais posteriores envolvidas com a compreensão da linguagem são necessárias ao processamento imediato das informações escritas ou faladas e à sua recuperação rápida. Os hipocampos e suas conexões com os núcleos mediais dorsais do tálamo e com os núcleos mamilares do hipotálamo constituem o sistema límbico, que é crucial à aprendizagem e ao processamento dos eventos para armazenamento a longo prazo. Quando essas áreas estão lesadas, o paciente não consegue aprender fatos novos ou recuperar as memórias do passado recente. Os sintomas mais graves ocorrem com as lesões bilaterais, enquanto a doença unilateral causa déficits de aprendizagem mais sutis. As memórias que permanecem com um indivíduo por vários anos são classificadas como remotas e são armazenadas nas áreas corticais de associação correspondentes (p. ex., cenas no córtex visual). As memórias remotas permanecem intactas nos pacientes com lesão das estruturas límbicas necessá-

***Quadro 7.1*** Causas não-estruturais dos estados confusionais e do coma

| |
|---|
| Convulsão ou estado pós-ictal prolongado |
| Encefalopatia de Wernicke |
| Encefalopatia hepática |
| Estados hiperosmolares |
| Fármacos e drogas (sedativo-hipnóticos, etanol, opióides) |
| Hemorragia subaracnóidea |
| Hipercalcemia |
| Hipertermia |
| Hipoglicemia |
| Hiponatremia |
| Hipotireoidismo |
| Hipoxia |
| Isquemia cerebral difusa |
| Meningite e encefalite |
| Tireotoxicose |
| Uremia |

rias à aprendizagem. Entretanto, elas podem ser perdidas depois das lesões das áreas corticais de associação. A compreensão dos mecanismos pelos quais as memórias recentes são transferidas do sistema límbico da memória para o córtex de associação para armazenamento mais prolongado é um dos principais objetivos dos estudos realizados hoje.

O córtex de associação parietal é a principal região envolvida na integração visomotora das atividades construcionais. O córtex visual é necessário à observação, enquanto o córtex auditivo e o córtex temporal da linguagem são essenciais à reprodução dos objetos em desenhos por solicitação. O córtex parietal inferior (áreas 39 e 40) integra as informações visuais e auditivas e os estímulos gerados nessa região são transformados em padrões motores pelo córtex motor. Desse modo, as lesões dos lobos parietais geralmente causam déficit construcional. A lesão de um dos hemisférios pode causar erros de construção. Os desenhos podem mostrar rotação dos objetos, desorientação dos objetos em segundo plano, fragmentação do desenho, incapacidade de desenhar ângulos corretamente, ou omissão de algumas partes da figura apresentada para copiar. Em geral, é difícil determinar qual lado está lesado, mas se a linguagem estiver preservada, o mais provável é que haja lesão do lobo parietal não-dominante.

A capacidade de calcular, o raciocínio abstrato, a solução de problemas e vários outros aspectos da inteligência são difíceis de localizar porque dependem da integração de várias regiões corticais. Em geral, essas funções estão anormais nas doenças que causam disfunção cortical difusa, entre elas os distúrbios que produzem demência.

### AUTO-AVALIAÇÃO

*25. Qual é a rede de neurônios que mantém o estado de alerta e a consciência normais?*

*26. Quais são os sinais e sintomas da herniação cerebral causada pelas lesões cerebrais focais?*

*27. Que funções cognitivas são controladas pelos lobos frontais e pelo córtex de associação parietal?*

*28. Que regiões do córtex são importantes para a linguagem e a memória?*

## FISIOPATOLOGIA DE ALGUNS DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

As doenças do sistema nervoso podem ser causadas por grande variedade de distúrbios degenerativos, metabólicos, estruturais, neoplásicos ou inflamatórios que afetam os neurônios, a glia ou ambos. A disfunção resultante é evidenciada por hiperatividade neuronial (p. ex., durante as convulsões) ou depressão da atividade dos neurônios (p. ex., depois de um acidente vascular encefálico). As anormalidades funcionais específicas observadas dependem da rede neuronial afetada. Por exemplo, como a esclerose lateral amiotrófica é um distúrbio dos neurônios motores superiores e inferiores, os déficits neurológicos limitam-se ao sistema motor. Na doença de Parkinson, os neurônios dopaminérgicos da substância negra degeneram e isto causa sinais e sintomas de disfunção do sistema motor extrapiramidal. Nos pacientes com acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico, a combinação específica de anormalidades neurológicas é determinada pelo território vascular afetado. Por essa razão, o entendimento da fisiopatologia das doenças neurológicas requer a consideração dos eventos que ocorrem no nível celular e nas redes neurais envolvidas.

### DOENÇAS DOS NEURÔNIOS MOTORES

#### Apresentação clínica

As doenças dos neurônios motores afetam predominantemente as células do corno anterior da medula espinhal e caracterizam-se por definhamento e fraqueza dos músculos esqueléticos. As descargas espontâneas das fibras nervosas motoras em degeneração ocorrem e causam abalos musculares conhecidos como **fasciculações** (ver descrição nos parágrafos anteriores). Nos casos típicos, a eletromiografia mostra sinais de desenervação, tais como aumento do número de descargas espontâneas (**fibrilações**) do músculo em repouso e redução da quantidade de unidades motoras detectadas durante a contração voluntária. O crescimento das fibras motoras saudáveis remanescentes pode ocorrer e resulta no aparecimento de potenciais polissinápticos grandes originados de várias unidades motoras.

As **atrofias musculares espinhais (AME)** constituem um grupo heterogêneo de doenças genéticas que se caracterizam pela degeneração seletiva dos neurônios motores inferiores. O tipo mais comum é autossômico recessivo, começa na infância e tem incidência entre 1:6.000 a 1:10.000. A AME tem sido subdividida em três tipos, dependendo da idade de início e da progressão clínica. A AME tipo I é a atrofia muscular espinhal neonatal (**doença de Werdnig-Hoffman**), um distúrbio que geralmente se evidencia nos primeiros 3 meses de vida. Os lactentes com essa doença têm dificuldade de sugar, deglutir e respirar. Atrofia e fasciculações são detectadas nos músculos da língua e dos membros. A AME tipo I progride rapidamente e leva ao óbito por complicações respiratórias, geralmente em torno do terceiro ano de vida. A AME tipo II começa na segunda metade do primeiro ano de vida. A doença progride mais lentamente do que a forma neonatal e os pacientes podem sobreviver até a idade adulta. A AME tipo III (**doença de Kugelberg-Welander**) é uma forma juvenil que se desenvolve depois do segundo ano de vida. Os pacientes têm fraqueza dos músculos proximais dos membros, com preservação relativa dos músculos bulbares. O padrão da fraqueza pode sugerir erroneamente uma miopatia, tais como a distrofia dos cíngulos dos membros, em vez de uma doença do neurônio motor. A evolução é progressiva e resulta em incapacidade na idade adulta. Todas as três formas de AME são causadas por deleções ou mutações do gene de sobrevida do 1º neurônio motor (*SMN1*), localizado no cromossomo 5q13. O produto genético do *SMN* está expresso em todos os tecidos e parece estar envolvido no metabolismo do RNA. A perda da função desse gene promove a apoptose dos neurônios motores inferiores. Ainda não está claro por que os neurônios motores são afetados seletivamente.

Nos adultos, as doenças dos neurônios motores geralmente começam entre as idades de 30 e 60 anos e comumente são esporádicas, embora até 10% dos casos sejam familiares. Existem vários subtipos descritos, dependendo do envolvimento relativo dos neurônios motores superiores ou inferiores e dos neurônios bulbares ou do corno espinhal anterior. Por exem-

plo, a atrofia espinobulbar é um distúrbio recessivo ligado ao X, que se evidencia clinicamente na quarta ou quinta décadas de vida e está associado a uma repetição CAG ampliada no gene do receptor do androgênio. Assim como ocorre com outros distúrbios genéticos associados às expansões das repetições trinucleotídicas, o processo neurodegenerativo está associado às inclusões neuroniais. A testosterona estimula o desenvolvimento das inclusões e as mulheres homozigotas para essa mutação desenvolvem apenas sintomas brandos. Além disso, as fêmeas de camundongos portadoras da mutação mostram disfunção motora depois da administração da testosterona, enquanto a castração atenua a disfunção nos camundongos machos. Essas observações levaram à experimentação com antagonistas do hormônio de liberação das gonadotropinas, que reduzem a secreção da testosterona pelos testículos, como forma de tratamento da doença.

Nos adultos, o tipo mais comum de doença do neurônio motor é a **esclerose lateral amiotrófica (ELA)**, na qual há comprometimento misto dos neurônios motores superiores e inferiores e anormalidades dos músculos bulbares e dos membros. Em 80% dos pacientes, os primeiros sinais e sintomas são causados pela fraqueza dos músculos dos membros. As queixas geralmente são bilaterais e assimétricas. O envolvimento dos músculos bulbares causa dificuldades de deglutir, mastigar, falar, respirar e tossir. O exame neurológico demonstra uma combinação de sinais referidos aos neurônios motores superiores e inferiores. Em geral, não há acometimento dos músculos extra-oculares ou dos esfíncteres. A doença é progressiva e geralmente leva ao óbito em 3 a 5 anos, que habitualmente é causado por infecções pulmonares e insuficiência respiratória.

## Patologia e patogenia

Na ELA, há degeneração seletiva dos neurônios motores do córtex motor primário e dos cornos ântero-laterais da medula espinhal. Muitos neurônios afetados mostram anormalidades citoesqueléticas com acúmulos de filamentos intermediários nos corpos celulares e nos axônios. A resposta das células gliais é sutil e há pouca evidência de inflamação. A etiologia é desconhecida, mas estudos bioquímicos e genéticos forneceram vários indícios.

### A. Sinalização pelo Glutamato e Processamento do RNA

O glutamato (Fig. 7.28) é o neurotransmissor excitatório mais abundante no SNC. Ele ativa uma família numerosa de receptores que abrem os canais catiônicos (receptores ionotrópicos) ou ativam a fosfolipase C (receptores metabotrópicos), que catalisa a formação do segundo-mensageiro inositol-1,4,5-trifosfato ($IP_3$). A entrada do $Na^+$ e $Ca^{2+}$ pelos canais catiônicos estimulados pelo glutamato despolariza as células, enquanto o $IP_3$ estimula a liberação do $Ca^{2+}$ das reservas intracelulares. O efeito final dessas reações é um potencial pós-sináptico excitatório e o aumento da concentração do $Ca^{2+}$ intracelular livre no citosol do neurônio pós-sináptico. Esse sinal do $Ca^{2+}$ ativa enzimas sensíveis a este cátion e é rapidamente suprimido pela remoção do glutamato da sinapse e pelos mecanismos de seqüestro e expulsão do cálcio pela célula pós-sináptica. A desestruturação dos mecanismos normais de interrupção do sinal excitatório resulta em elevações persistentes do $Ca^{2+}$ intracelular, que provocam a morte das células.

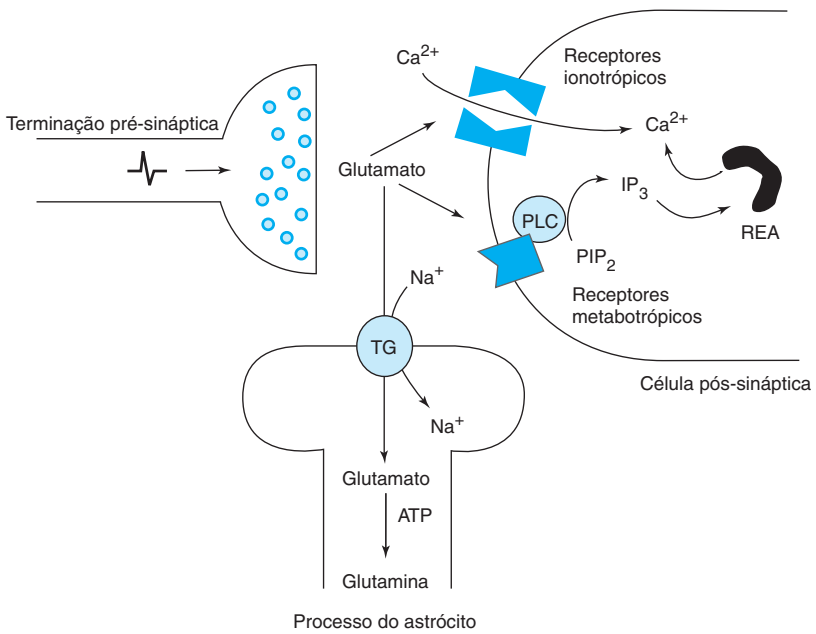



***Fig. 7.28*** Neurotransmissão glutamatérgica. A despolarização estimula a liberação do glutamato pelas terminações pré-sinápticas dentro das fendas sinápticas, onde ele se liga aos seus receptores ionotrópicos ou metabotrópicos e estimula a entrada do $Ca^{2+}$ e a ativação da fosfolipase C (PLC). A PLC catalisa a hidrólise do fosfatidilinositol-4,5-bifosfato ($PIP_2$) e forma inositol-1,4,5-trifosfato ($IP_3$), que provoca a liberação de $Ca^{2+}$ das reservas existentes no retículo endoplasmático agranular (REA). As ações sinápticas do glutamato são interrompidas principalmente pela captação por transportadores do glutamato (TG) dependentes do $Na^+$ na glia. Nos astrócitos, o glutamato é convertido em glutamina pela sintetase da glutamina.

O glutamato é retirado das sinapses por proteínas transportadoras presentes nos astrócitos circundantes e nas terminações nervosas. Nos astrócitos, o glutamato é metabolizado em glutamina e pode ser transferido novamente aos neurônios depois da reconversão em glutamato. Em 60% dos pacientes com a forma esporádica da ELA, há redução expressiva da atividade dos transportadores do glutamato no córtex motor e na medula espinhal, mas não nas outras regiões do SNC. Essa alteração foi associada à perda do transportador de aminoácidos excitatórios da proteína transportadora 2 do glutamato (EAAT2), talvez resultante de uma falha na conjugação do seu RNA mensageiro. Nas culturas de cortes da medula espinhal, a inibição farmacológica do transporte do glutamato causa degeneração dos neurônios motores. Desse modo, a perda seletiva de um transportador do glutamato pode causar excitotoxicidade nos pacientes com ELA por meio do aumento dos níveis extracelulares do neurotransmissor.

Recentemente, foi descoberta outra alteração no processo de sinalização do glutamato dos neurônios motores espinhais de cinco pacientes com ELA. A edição do RNA é um processo pelo qual códons específicos do gene são alterados pelas desaminases dependentes de RNA. Nas subunidades do receptor GluR2, esse processo tem eficiência de quase 100%, resultando na conversão da glutamina em arginina no segundo domínio transmembrana dessa subunidade, que reduz acentuadamente a permeabilidade ao cálcio em uma das principais subclasses de receptores do glutamato. A eficiência da edição estava reduzida em mais de 50% dos neurônios dos pacientes com ELA. Como os camundongos transgênicos que expressam a GluR2 tornada artificialmente mais permeável ao cálcio desenvolvem uma doença do neurônio motor nas fases tardias da vida, é possível que a edição anormal da GluR2 contribua para a patogenia da ELA. Essas descobertas sugerem que a forma esporádica dessa doença possa ser causada por uma anormalidade no metabolismo do RNA.

### B. Radicais Livres

Cerca de 10% dos casos da ELA são familiares e 2 a 3% são atribuídos às mutações de sentido incorreto no gene da **dismutase do superóxido de cobre-zinco citosólica** (***SOD1***) localizado no braço longo do cromossomo 21. A enzima SOD1 catalisa a formação do peróxido de hidrogênio a partir do ânion superóxido. Em seguida, o peróxido de hidrogênio é destoxificado pela catalase ou pela peroxidase da glutationa para produzir água. Nem todas as mutações reduzem a atividade do *SOD1* e o distúrbio é transmitido como traço autossômico dominante, sugerindo que a ELA familiar seja resultante de um ganho funcional, em vez de perda de função. Essa hipótese é reforçada pela observação de que os camundongos transgênicos que expressam o *SOD1* mutante desenvolvem uma doença do neurônio motor análoga à ELA familiar humana, enquanto os camundongos que não possuem SOD1 não desenvolvem tal doença. Uma hipótese sugere que a enzima mutante tenha especificidade alterada pelo substrato, catalisando a redução do peróxido de hidrogênio para formar radicais hidroxilas e utilizando o peroxinitrito para realizar a nitratação dos resíduos de tirosina das proteínas. Isso é compatível com os níveis elevados das proteínas carbonílicas no cérebro e com as concentrações altas de nitrotirosina livre na medula espinhal dos pacientes com ELA. A EAAT2 também pode ser inativada pela SOD1 mutante e, dessa forma, causar excitotoxicidade. Algumas mutações também favorecem a formação de agregados de SOD, que podem ser neurotóxicos.

### C. Proteínas do Citoesqueleto

Os neurônios motores tendem a ser muito grandes com axônios extremamente longos e as proteínas citoesqueléticas que mantêm a estrutura axonial podem ser alvos críticos das lesões dessas células. O papel da disfunção dos neurofilamentos na ELA é reforçado pela observação de que as inclusões neurofilamentares dos corpos celulares e dos axônios proximais são alterações precoces observadas na patologia dessa doença. Além disso, foram detectadas mutações nas subunidades da cadeia pesada dos neurofilamentos (NF-H) em alguns pacientes com ELA esporádica, o que sugere que as variantes da NF-H possam ser fatores de risco para a doença. A periferina é outra proteína filamentar intermediária encontrada nos neurofilamentos das inclusões neuroniais da ELA e nos camundongos com mutações do *SOD1*. A expressão da periferina aumenta em resposta à lesão celular e sua expressão exagerada causa uma doença do neurônio motor de início tardio nos camundongos. As inclusões com periferina e neurofilamentos podem interferir com o transporte axonial e resultar na impossibilidade de manter a estrutura do axônio e o transporte das macromoléculas como os fatores neurotróficos necessários à sobrevida dos neurônios motores.

### AUTO-AVALIAÇÃO

*29. Quais são as manifestações clínicas das doenças dos neurônios motores?*

*30. Que gene é responsável por alguns casos familiares da ELA e qual é o mecanismo molecular postulado para explicar como a mutação causa a doença?*

*31. Cite outros dois mecanismos que podem ser importantes para a degeneração neuronial.*

## DOENÇA DE PARKINSON

### Apresentação clínica

O parkinsonismo é uma síndrome clínica que se evidencia por rigidez, bradicinesia, tremor e instabilidade postural. A maioria dos casos é decorrente da doença de Parkinson, um distúrbio idiopático com prevalência em torno de 1 a 2 por 1.000. Na primeira metade do século passado, o parkinsonismo era uma seqüela comum da encefalite de von Economo, mas também pode ser causado pela exposição a algumas toxinas, tais como manganês, bissulfeto de carbono e monóxido de carbono. Vários fármacos, principalmente butirofenonas, fenotiazinas, metoclopramida, reserpina e tetrabenazina, também podem causar parkinsonismo reversível. Essa síndrome também pode ser causada por traumatismos cranianos repetidos, ou pode ser uma manifestação de várias doenças dos núcleos da base, inclusive doença de Wilson, alguns casos da doença de Huntington, síndrome de Shy-Drager, degeneração estriadonigral e paralisia supranuclear progressiva. Nesses distúrbios, além do parkinsonismo há outros sinais e sintomas.

## Patologia e patogenia

Na doença de Parkinson, há degeneração seletiva das populações de células do tronco cerebral e dos núcleos da base que contêm monoaminas, principalmente dos neurônios dopaminérgicos da substância negra. Além disso, neurônios dispersos nos núcleos da base, no tronco cerebral, na medula espinhal e nos gânglios simpáticos contêm corpos de inclusão citoplasmáticos eosinofílicos (**corpos de Lewy**). Essas estruturas contêm agregados filamentosos de α-sinucleína e também parkina, sinfilina, neurofilamentos e proteínas das vesículas sinápticas.

O estudo da neurotoxina potente MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina) revelou indícios importantes quanto à patogenia da doença de Parkinson. A MPTP é um subproduto da síntese de um derivado opióide sintético da meperidina. O uso ilícito das preparações opióides maciçamente contaminadas por MPTP causou vários casos de parkinsonismo no início da década de 1980. Essa toxina destrói seletivamente os neurônios dopaminérgicos do cérebro e causa uma síndrome clínica muito semelhante à doença de Parkinson.

A MPTP entra no cérebro (Fig. 7.29) e é convertida pela monoaminoxidase B existente nas células gliais e nas terminações nervosas serotoninérgicas em *N*-metil-4-fenil-diidropiridina ($MPDP^+$), que se difunde pelas membranas gliais e depois sofre oxidação não-enzimática e redução em seu metabólito ativo *N*-metil-4-fenilpiridínio ($MPP^+$). Os transportadores da membrana plasmática, que normalmente trabalham no sentido de interromper as ações das monoaminas por sua remoção das sinapses, captam o $MPP^+$. O $MPP^+$ interiorizado inibe a fosforilação oxidativa por interagir com o complexo I da cadeia de transporte de elétrons mitocondriais. Isso inibe a produção do ATP e reduz o metabolismo do oxigênio molecular, possibilitando a formação de quantidades maiores de peróxido e radicais hidroxila e superóxido, que reagem com os lipídios, as proteínas e os ácidos nucléicos e provocam a morte celular. Como confirmação do papel da disfunção mitocondrial e da lesão oxidativa na patogenia da doença de Parkinson, existem evidências de que o inseticida rotenona, que inibe o complexo mitocondrial I, causa parkinsonismo nos animais, com degeneração dos neurônios dopaminérgicos nigroestriadais e inclusões citoplasmáticas semelhantes aos corpos de Lewy. A exposição ao paraquat, um herbicida utilizado comumente que tem estrutura semelhante ao $MPP^+$ e também inibe o complexo I, pode causar degeneração seletiva dos neurônios dopaminérgicos e

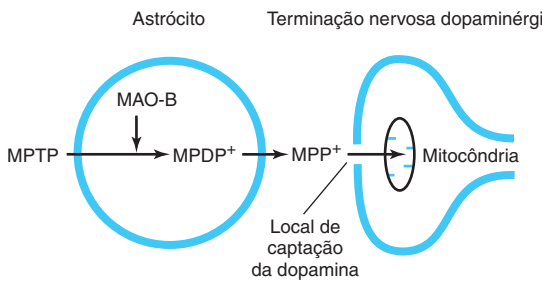



***Fig. 7.29*** Mecanismo proposto do parkinsonismo induzido pela MPTP. A toxina entra nos astrócitos cerebrais e é convertida em $MPDP^+$ pela ação da monoaminoxidase tipo B (MAO-B). Em seguida, a $MPDP^+$ é metabolizada no meio extracelular em $MPP^+$, que é colhida pelos locais de captação das terminações nervosas dopaminérgicas e concentrada nas mitocôndrias. O distúrbio resultante da função mitocondrial pode levar à morte dos neurônios. (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

agregação da α-sinucleína. Além disso, estudos demonstraram que a redução da atividade do complexo I ocorre nas linhagens celulares derivadas dos pacientes com doença de Parkinson e uma variante genética da desidrogenase 3 do NADH do complexo I está associada ao risco menor de desenvolver a doença entre os caucasianos. Desse modo, as alterações da atividade do complexo I mitocondrial parecem desempenhar um papel importante na patogenia da doença de Parkinson.

As razões que explicam por que os neurônios dopaminérgicos parecem ser seletivamente vulneráveis à inibição do complexo I não estão esclarecidas. Embora haja controvérsias, algumas evidências sugerem que a dopamina possa predispor à neurotoxicidade. Além disso, a dopamina exógena é tóxica aos neurônios em cultura. A dopamina sofre auto-oxidação para formar radicais superóxido, ou é metabolizada pela monoaminoxidase em peróxido de hidrogênio. A dismutase do superóxido catalisa a conversão do superóxido em $H_2O_2$, que é convertido em água pela peroxidase da glutationa e pela catalase. Entretanto, o $H_2O_2$ também reage com o íon ferroso para formar radicais hidroxilas altamente reativos. Desse modo, a dopamina presente dentro dos neurônios dopaminérgicos pode ser uma fonte de radicais reativos do oxigênio que, quando combinados com a função deprimida do complexo I, podem levar à morte celular.

Cerca de 5% dos casos da doença de Parkinson são familiares. Estudos genéticos identificaram as mutações responsáveis de cinco genes e forneceram informações importantes quanto aos processos moleculares envolvidos na doença. Esses genes são os da α-sinucleína (*PARK1*), parkina (*PARK2*), DJ-1 (*PARK7*), ubiquitina-C-hidroxilase-L1 (*PARK5*) e cinase 1 induzida pelo PTEN (homólogo da fosfatase e tensina deletado do cromossomo 10) (*PARK6*).

Mutações do gene da α-sinucleína do cromossomo 4q21 a 23 causam doença de Parkinson autossômica dominante. A α-sinucleína é encontrada nas terminações nervosas em contato direto com as vesículas sinápticas. Sua função normal não é conhecida. Nos camundongos transgênicos, a expressão exagerada da α-sinucleína humana não-mutante resulta na formação dos corpos de Lewy, na redução das terminações dopaminérgicas no estriado e em anormalidades da função motora. A triplicação genômica da α-sinucleína, que causa a expressão exagerada, foi documentada em uma família de pacientes com doença de Parkinson autossômica dominante. Isso sugere que seja a produção das inclusões neuroniais contendo α-sinucleína, mais do que uma alteração da função da α-sinucleína, que contribua para a degeneração dos neurônios dopaminérgicos. Curiosamente, os camundongos que não possuem α-sinucleína são resistentes aos efeitos tóxicos da MPTP (inibidor do complexo I), sugerindo que a disfunção mitocondrial gere condições propícias à agregação da α-sinucleína e à neurodegeneração.

As proteínas desdobradas, degradadas ou malformadas geralmente são decompostas por um processo que inclui a ligação covalente da ubiqüitina. A ubiqüitina é uma proteína de 76 aminoácidos, que marca as proteínas para processamento por um complexo proteolítico (**proteassomo**). Uma mutação em sentido errôneo de um dos componentes do sistema ubiqüitina-proteassomo, hidroxilase L1 carboxiterminal da ubiqüitina, foi detectada em uma família com doença de Parkinson autossômica dominante. Mutações do gene da *parkina* do cromossomo 6q25 foram demonstradas nos casos de parkinsonismo juvenil autossômico recessivo. A *parkina* é uma ligase E3 da ubiqüitina, que catalisa o acréscimo da ubiqüitina às proteínas específicas para transformá-las em alvos para degradação. Mutações conhecidas causam perda de função, que provavelmente

acarretam anormalidades da degradação protéica. Entretanto, a maioria dos pacientes com mutações da *parkina* não têm corpos de Lewy, sugerindo que outros mecanismos, como o aumento do estresse oxidativo, causem a neurodegeneração desses pacientes. Como confirmação desse mecanismo os mutantes da *Drosophila* que não possuem *parkina* mostram anormalidades mitocondriais.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**32.** *Quais são as manifestações clínicas do parkinsonismo?*

**33.** *Cite algumas das causas dessa síndrome.*

**34.** *Cite dois dos mecanismos principais propostos para explicar a fisiopatologia da doença de Parkinson.*

# MIASTENIA *GRAVIS*

## Apresentação clínica

A miastenia *gravis* é um distúrbio auto-imune da transmissão neuromuscular. As manifestações clínicas principais são fadiga e fraqueza oscilantes, que melhoram depois de um período de repouso e com a administração dos inibidores da acetilcolinesterase. Os músculos com unidades motoras pequenas, entre eles os músculos oculares, são afetados mais comumente. Os músculos orofaríngeos, os flexores e os extensores do pescoço, os músculos proximais dos membros e os eretores da espinha são envolvidos com menos freqüência. Nos casos graves, todos os músculos ficam fracos, inclusive o diafragma e os músculos intercostais, e a morte pode ser causada pela insuficiência respiratória.

Cerca de 5% dos pacientes também têm hipertireoidismo. Artrite reumatóide, lúpus eritematoso e polimiosite também são mais comuns nos pacientes com miastenia *gravis* do que na população geral e até 30% dos pacientes têm um parente materno com distúrbio auto-imune. Essas associações sugerem que os pacientes com miastenia *gravis* estejam geneticamente predispostos às doenças auto-imunes.

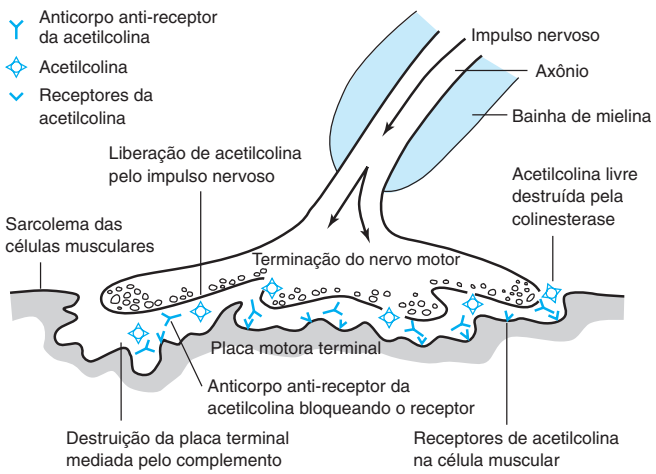



***Fig. 7.30*** Patogenia da miastenia *gravis*. A acetilcolina liberada na terminação nervosa pela passagem do impulso nervoso normalmente se liga aos seus receptores. Isso desencadeia um potencial de ação no músculo. Na miastenia *gravis*, o anticorpo contra o receptor da acetilcolina liga-se a esse receptor e inibe a ação do neurotransmissor. O anticorpo ligado provoca a destruição da placa terminal por mecanismos imunes. (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed., publicada originalmente pela Appleton & Lange. Copyright © 1998 da The McGraw-Hill Companies, Inc.)

## Patologia e patogenia

A anormalidade estrutural principal da miastenia *gravis* é uma simplificação da região pós-sináptica da sinapse neuromuscular. A placa terminal dos músculos mostra fendas sinápticas esparsas, rasas e anormalmente amplas ou ausentes. Por outro lado, o número e o tamanho das vesículas pré-sinápticas são normais. Também pode haver coleções esparsas de linfócitos, alguns nas proximidades das placas motoras terminais. A IgG e o componente C3 do complemento podem estar presentes na membrana pós-sináptica.

Estudos eletrofisiológicos indicam que a membrana pós-sináptica tem resposta reduzida à acetilcolina aplicada. Estudos com α-bungarotoxina marcada com iodo-125, que se liga com grande afinidade aos receptores nicotínicos da acetilcolina nos músculos, evidenciaram reduções de 70 a 90% na quantidade de receptores por placa terminal dos músculos afetados. Os anticorpos circulantes dirigidos contra o receptor estão presentes em 90% dos pacientes e a doença pode ser transferida passivamente aos animais pela administração da IgG isolada dos pacientes acometidos. Além disso, a imunização com a proteína do receptor da acetilcolina muscular pode causar miastenia nos animais de laboratório. Os anticorpos bloqueiam a ligação da acetilcolina e a ativação do receptor (Fig. 7.30). Além disso, os anticorpos estabelecem ligações cruzadas com as moléculas do receptor e isso amplia sua interiorização e sua decomposição. O anticorpo ligado também ativa a destruição da região pós-sináptica mediada pelo complemento, resultando na simplificação da placa terminal. Alguns pacientes que não apresentam anticorpos contra o receptor da acetilcolina têm, em seu lugar, auto-anticorpos dirigidos contra a tirosinocinase do receptor específico do músculo, que é um mediador importante para a concentração desses receptores na placa terminal. Nas culturas de células musculares, esses anticorpos inibem a acumulação dos receptores.

Durante a estimulação repetitiva de um nervo motor, o número de quanta liberado pela terminação nervosa diminui com os estímulos sucessivos. Normalmente, isso não causa disfunção clínica porque números suficientes de canais do receptor da acetilcolina são abertos pelo neurotransmissor em concentrações baixas. Entretanto, na miastenia *gravis*, em que há uma deficiência no número de receptores funcionantes, a transmissão neuromuscular não ocorre com as quantidades menores de quanta liberados. Sob o ponto de vista eletrofisiológico, isso pode ser detectado como declínio progressivo do potencial de ação muscular composto durante a estimulação repetitiva de um nervo motor. Clinicamente, isso se evidencia pela fadiga muscular com a atividade repetitiva ou persistente.

O tratamento moderno conseguiu reduzir a taxa de mortalidade de 30% para 5% entre os pacientes com miastenia *gravis* generalizada. As duas abordagens terapêuticas básicas originadas do conhecimento da patogenia da doença têm como propósitos aumentar a quantidade de acetilcolina na junção

neuromuscular e inibir a destruição dos receptores da acetilcolina mediada por mecanismos imunes.

Com o bloqueio do metabolismo da acetilcolina, os inibidores da acetilcolinesterase podem compensar o declínio normal da quantidade de neurotransmissor liberada durante a estimulação repetitiva. O tratamento com inibidores da colinesterase também pode causar agravamento paradoxal da fraqueza, que é conhecido como **crise colinérgica**. Esse efeito colateral é decorrente de quantidades excessivas de acetilcolina. Em nível molecular, a ligação da acetilcolina primeiro abre os canais catiônicos nicotínicos, mas com a exposição persistente ao agonista, os canais ficam dessensibilizados e fecham novamente. Os canais dessensibilizados recuperam sua sensibilidade à acetilcolina apenas depois que o neurotransmissor for removido. A remoção da acetilcolina é dificultada quando a atividade da colinesterase está inibida. Isso pode causar bloqueio da neurotransmissão na despolarização, que é semelhante ao efeito dos agentes paralisantes despolarizantes, tais como succinilcolina ou inseticidas organofosforados e gases de ação neural, que inibem acentuadamente a acetilcolinesterase. Por essa razão, as doses dos inibidores da acetilcolinesterase devem ser cuidadosamente tituladas para atenuar a miastenia, mas também evitar uma crise colinérgica.

Plasmaférese, corticóides e agentes imunossupressores são eficazes para reduzir os níveis do auto-anticorpo contra os receptores da acetilcolina e suprimir a doença. O timo parece desempenhar um papel importante na patogenia por meio da supressão das células T auxiliares sensibilizadas às proteínas tímicas, que mostram reação cruzada com os receptores da acetilcolina. Na maioria dos pacientes com miastenia *gravis*, o timo está hiperplásico e 10 a 15% têm timomas. A timectomia está indicada se houver suspeita de um timoma. Nos pacientes com miastenia generalizada, mas sem timomas, essa operação consegue remissão em 35% dos casos e melhora os sintomas em outros 45%.

### AUTO-AVALIAÇÃO

**35.** *Quais são as manifestações clínicas da miastenia* gravis*?*

**36.** *O que causa essa doença?*

**37.** *Qual é a fisiopatologia dos sintomas da miastenia gravis?*

## EPILEPSIA

### Apresentação clínica

As convulsões são distúrbios paroxísticos da função cerebral, causados por descargas sincrônicas anormais dos neurônios corticais. As epilepsias constituem um grupo de distúrbios que se caracterizam por convulsões recidivantes. Cerca de 0,6% dos americanos têm convulsões recidivantes e a epilepsia idiopática é responsável por mais de 75% de todos os distúrbios convulsivos. Em algumas formas de epilepsia idiopática, há uma base genética evidente, mas outros tipos são secundários às lesões cerebrais provocadas por acidentes vasculares encefálicos, traumatismo, lesões expansivas ou infecção. Cerca de 66% dos casos novos começam na infância e a maioria deles é idiopática ou causada por traumatismos. Por outro lado, as convulsões ou a epilepsia que começam na vida adulta estão associadas mais comumente às lesões cerebrais ou aos distúrbios metabólicos subjacentes.

As convulsões são classificadas por suas manifestações comportamentais e eletrofisiológicas (Quadro 7.2). As **convulsões tônico-clônicas generalizadas** são crises evidenciadas por perda repentina da consciência, seguida imediatamente por contrações tônicas dos músculos, que causam extensão dos membros e arqueamento do dorso. A fase tônica dura 10 a 30s e é seguida da fase clônica de abalos dos membros. Os abalos aumentam em freqüência até atingir um pico depois de 15 a 30s e, em seguida, diminuem gradativamente ao longo dos próximos 15 a 30s. A partir daí, o paciente permanece inconsciente por vários minutos. À medida que a consciência é recobrada, há um período de confusão pós-ictal que se estende por vários minutos. Nos pacientes com convulsões recidivantes ou anormalidades estruturais ou metabólicas subjacentes, a confusão pode estender-se por algumas horas. Durante o período pós-ictal, o exame neurológico pode detectar anormalidades focais. Esses sinais sugerem uma lesão cerebral focal, que precisa ser investigada por exames laboratoriais e radiológicos.

As **crises de ausência** características começam na infância e geralmente regridem na idade adulta. Essas crises caracterizam-se por lapsos breves de inconsciência que se estendem por vários segundos, embora sem perda da postura. Esses episódios podem estar associados ao pestanejo das pálpebras, aos movimentos discretos da cabeça, ou aos abalos breves dos músculos dos membros. Logo depois da crise, o paciente mostra-se plenamente alerta. As crises podem ocorrer várias vezes durante o dia e comprometem o desempenho escolar. A eletroencefalografia (EEG) mostra surtos característicos de pontas e ondas a uma freqüência de três por segundo, principalmente depois da hiperventilação (Fig. 7.31). Esse distúrbio é transmitido como traço autossômico dominante com penetrância parcial.

Algumas formas de epilepsia causam convulsões com apenas uma fase tônica ou clônica. Em outras, a atividade convulsiva é evidenciada pela perda repentina do tônus muscular (convulsões atônicas). Na epilepsia mioclônica, ocorrem contrações musculares súbitas e breves. As convulsões mioclônicas são encontradas em algumas doenças neurodegenerativas ou depois das lesões cerebrais difusas, como se observa na isquemia cerebral generalizada.

As crises parciais são causadas por doenças cerebrais focais. Por essa razão, os pacientes com crises parciais simples ou complexas geralmente devem ser investigados quanto à existência de lesões cerebrais. As **convulsões parciais simples** começam com fenômenos motores, sensoriais, visuais, psíquicos ou autônomos, dependendo da localização do foco epiléptico. A consciência é preservada, a menos que a descarga convulsiva

***Quadro 7.2*** Classificação simplificada das convulsões

| |
|---|
| I. Parciais (convulsões focais) |
| A. Convulsões parciais simples com sintomas motores, sensoriais, psíquicos ou autônomos |
| B. Convulsões parciais complexas |
| C. Convulsões parciais com generalização secundária |
| II. Convulsões generalizadas |
| A. Crises de ausência |
| B. Convulsões tônico-clônicas |
| C. Outras (mioclônicas, tônicas, clônicas, atônicas) |

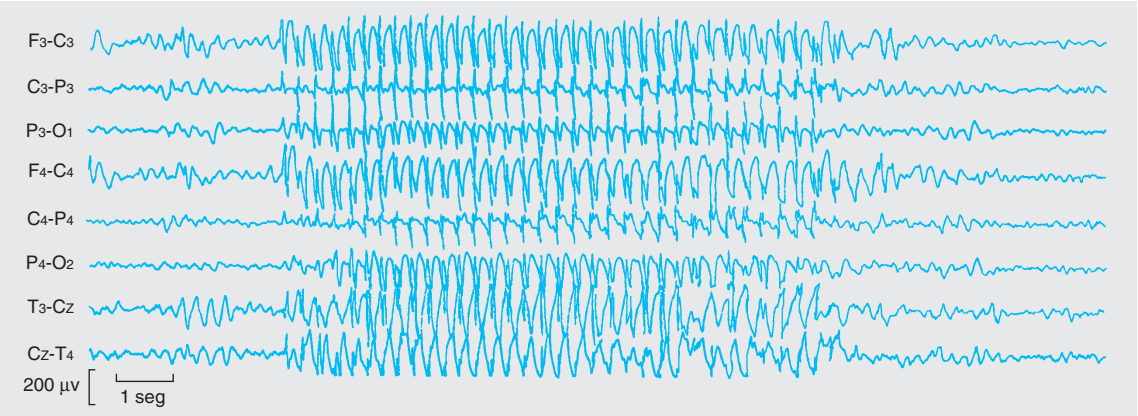



***Fig. 7.31*** EEG de um paciente com crises de ausência (pequeno mal) características, demonstrando um surto de atividade generalizada em pontas e ondas de 3 Hz (centro do registro), que é bilateralmente simétrica e sincrônica. As derivações ímpares indicam os eletrodos aplicados no lado esquerdo da cabeça; os números pares referem-se aos eletrodos colocados no lado direito. (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

espalhe-se para outras áreas e cause uma crise tônico-clônica (**generalização secundária**). As **convulsões parciais complexas** caracterizam-se pelo início súbito de depressão do nível de consciência com movimentos involuntários coordenados e estereotipados (**automatismos**). Pouco antes da depressão do nível de consciência, o indivíduo pode perceber uma aura de sensações abdominais incomuns, alucinações olfatórias ou sensoriais, medo inexplicável ou ilusões de familiaridade (*déjà vu*). Em geral, as crises duram 2 a 5 min e são seguidas de confusão pós-ictal. A generalização secundária também pode ocorrer. A atividade epiléptica geralmente se localiza nos lobos temporal ou frontal.

## Patogenia

A atividade neuronial normal ocorre de forma assincrônica, com grupos de neurônios inibidos e excitados seqüencialmente durante a transferência das informações entre as diferentes áreas do cérebro. As convulsões ocorrem quando os neurônios são ativados simultaneamente. O tipo de epilepsia depende da localização da atividade anormal e do padrão de dispersão para as diferentes áreas do cérebro.

Entre as crises, as descargas de pontas são detectadas comumente nos EEG dos pacientes epilépticos. Essas descargas são atribuídas à despolarização sincrônica de um grupo de neurônios localizados no foco cerebral anormalmente excitável. Experimentalmente, isso é conhecido como **alternância despolarizante paroxística** e é seguido de um pós-potencial hiperpolarizante, que é o correspondente celular das ondas lentas que ocorrem depois das descargas detectadas no EEG. Essa alternância é provocada pelas correntes despolarizantes geradas nas sinapses excitatórias e pela entrada subseqüente do sódio ou do cálcio pelos canais dependentes da voltagem.

Normalmente, a despolarização dos neurônios excitatórios ativa os interneurônios inibitórios próximos, que suprimem a atividade das células estimuladas e dos neurônios adjacentes. A maioria das sinapses inibitórias utiliza o GABA como neurotransmissor. As correntes de potássio controladas por voltagem e dependentes do cálcio também são ativadas no neurônio despolarizante para suprimir a excitabilidade. Além disso, a adenosina gerada a partir do trifosfato de adenosina (ATP) liberado durante a excitação suprime ainda mais a excitação neuronial depois da sua ligação aos receptores específicos existentes nos neurônios adjacentes. A perda desses mecanismos inibitórios pelas alterações dos canais iônicos, ou pela lesão dos neurônios e das sinapses inibitórios, pode favorecer ao desenvolvimento de um foco epiléptico. Além disso, alguns grupos de neurônios podem ficar sincronizados se os circuitos excitatórios locais forem potencializados pela reorganização das redes neurais depois de uma lesão cerebral.

A dispersão de uma descarga focal ocorre por uma combinação de mecanismos. Durante a alternância despolarizante paroxística, o potássio extracelular acumula-se e despolariza os neurônios adjacentes. O aumento da freqüência das descargas facilita a entrada do cálcio para as terminações nervosas, ampliando a liberação dos neurotransmissores nas sinapses excitatórias por um processo conhecido como **potencialização pós-tetânica**. Isso envolve o aumento da entrada do cálcio pelos canais dependentes da voltagem e pelos canais iônicos controlados pelo receptor do glutamato do subtipo NMDA (*N*-metil-D-aspartato). Os canais controlados pelo receptor do NMDA deixam passar preferencialmente íons cálcio, mas ficam relativamente inativos durante a transmissão sináptica normal porque estão bloqueados pelos íons magnésio. O bloqueio pelo magnésio é atenuado pela despolarização. Por outro lado, o efeito da neurotransmissão sináptica inibitória parece diminuir com a estimulação sob alta freqüência. Isso pode ser atribuído em parte à dessensibilização rápida dos receptores do GABA frente às concentrações altas do neurotransmissor liberado. O efeito final dessas alterações é o recrutamento dos neurônios adjacentes para uma descarga sincrônica, que provoca a crise convulsiva.

Na epilepsia secundária, a perda dos circuitos inibitórios e a proliferação das fibras dos neurônios excitatórios parecem ser importantes para a geração do foco epiléptico. Em vários tipos de epilepsia idiopática, estudos genéticos detectaram mutações nos canais iônicos. Por exemplo, as convulsões neonatais familiares benignas foram relacionadas com mutações em dois canais de $K^+$ dependentes da voltagem homólogos: KCNQ2 codificado por um gene do cromossomo 20q13.3 e KCNQ3 codificado por um gene do cromossomo 8q24. Duas formas de epilepsia generalizada ligadas às convulsões febris foram associadas às

mutações das subunidades dos canais de $Na^+$ dependentes da voltagem. Um outro distúrbio raro – epilepsia noturna do lobo frontal autossômica dominante – está associado às mutações do cromossomo 20q13.2, em seu gene que codifica a subunidade α4 dos receptores colinérgicos nicotínicos neuroniais.

Alguns modelos animais forneceram indícios quanto à patogenia das crises de ausência. Esse tipo de epilepsia origina-se das descargas talâmicas sincrônicas, que são mediadas pela ativação das correntes de cálcio de limiar baixo (correntes T ou "transitórias") nos neurônios do tálamo. O agente anticonvulsivante etossuximida bloqueia os canais T e suprime as crises de ausência dos seres humanos. Os canais T estão mais sujeitos à ativação depois da hiperpolarização da membrana celular. A ativação dos receptores $GABA_B$ hiperpolariza os neurônios talâmicos e facilita a ativação dos canais T. Os camundongos letárgicos (lh/lh) apresentam episódios freqüentes de ausência, acompanhados por descargas de pontas e ondas de 5 a 6 Hz no EEG e respondem aos fármacos utilizados no tratamento das crises de ausência dos seres humanos. A mutação simples de um gene do cromossomo 2 causa esse distúrbio autossômico recessivo. Há um aumento da quantidade de receptores $GABA_B$ no córtex cerebral desses camundongos e o agonista do $GABA_B$ conhecido como baclofeno agrava a epilepsia, enquanto os antagonistas proporcionam alívio. Isso sugere que a regulação anormal da função ou expressão dos receptores $GABA_B$ possa ser importante na patogenia das crises de ausência. Isso é confirmado pela observação de que o γ-hidroxibutirato, que causa alterações comportamentais e eletroencefalográficas semelhantes às observadas durante as crises de ausência, ativa os receptores $GABA_B$ e que os agonistas desses receptores aumentam, enquanto os antagonistas $GABA_B$ diminuem as descargas de ondas e pontas nos ratos geneticamente suscetíveis às crises de ausência (ratos GAERS).

Os alvos principais dos agentes anticonvulsivantes disponíveis hoje são: (1) canais iônicos dependentes da voltagem, que estão envolvidos na geração dos potenciais de ação e na liberação dos neurotransmissores; e (2) canais controlados por ligando, que modulam a excitação e a inibição sinápticas. Alguns fármacos atuam por mais de um mecanismo. O Quadro 7.3 relaciona vários anticonvulsivantes e alguns dos seus mecanismos presumidos.

## AUTO-AVALIAÇÃO

38. *Quais são as manifestações clínicas dos principais tipos de convulsões?*
39. *Cite alguns distúrbios que causam epilepsia secundária e alterações da estrutura cerebral que causam epilepsia secundária?*
40. *Quais são os tipos de mutações associadas às epilepsias idiopáticas?*

# DEMÊNCIA E DOENÇA DE ALZHEIMER

## 1. Manifestações clínicas da demência

A demência caracteriza-se pelo declínio adquirido das funções intelectuais, seguido da perda da independência social. Há redução da memória e distúrbios de no mínimo um outro aspecto da função cortical, como, por exemplo, linguagem, cálculo, orientação espacial, tomada de decisões, pensamento crítico e raciocínio abstrato. Ao contrário dos pacientes com estados confusionais, os sinais e sintomas progridem em meses ou anos e o nível de alerta é preservado até os estágios muito avançados da doença. A demência afeta 5 a 20% dos indivíduos com mais de 65 anos e, embora não faça parte do envelhecimento normal, sua incidência aumenta com a idade. As causas mais comuns estão relacionadas no Quadro 7.4 e são responsáveis por quase 90% dos casos. É importante reconhecer as causas reversíveis, inclusive hipotireoidismo, deficiência de vitamina $B_{12}$, neurossífilis, tumor cerebral, hidrocefalia normopressórica (comunicante) e hematoma subdural crônico. Além disso, embora não seja curável, a demência associada à infecção pelo HIV pode ser retardada pelo tratamento anti-retroviral. Cerca de 10 a 15% dos pacientes encaminhados para avaliação para demência têm depressão (**"pseudodemência"**), que também pode melhorar com o tratamento específico.

Doença cerebrovascular é a segunda causa mais comum de demência (depois da doença de Alzheimer). Nesse caso, a

***Quadro 7.3*** Mecanismos de ação conhecidos de alguns agentes anticonvulsivantes

| Fármaco | Indicações principais | Mecanismos de ação |
|---|---|---|
| Fenitoína | Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais | Inibição dos canais de sódio e cálcio controlados pela voltagem |
| Carbamazepina | Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais | Inibição dos canais de sódio e cálcio controlados pela voltagem |
| Fenobarbital | Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais | Estimulação da função do receptor $GABA_A$ |
| Valproato | Convulsões tônico-clônicas generalizadas, ausência, convulsões mioclônicas e parciais | Aumento dos níveis do GABA por inibição da desidrogenase do semi-aldeído succínico |
| Etossuximida | Crises de ausência | Inibição dos canais de cálcio dependentes da voltagem de limiar baixo (tipo T) |
| Felbamato | Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais | Antagonismo dos receptores do glutamato do subtipo NMDA; estimulação da ação do GABA nos receptores $GABA_A$ |
| Lamotrigina | Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais | Inibição dos canais de sódio controlados pela voltagem |
| Vigabatrina | Convulsões parciais e por generalização secundária | Aumento dos níveis do GABA por inibição da transaminase do GABA |
| Tiagabina | Convulsões parciais | Aumento dos níveis do GABA por inibição da recaptação do $GABA_A$ |

***Quadro 7.4*** Causas principais de demência

| |
|---|
| Doença de Alzheimer (> 50% dos casos) |
| Infartos cerebrais múltiplos |
| Demência com corpos de Lewy |
| Alcoolismo |
| Hidrocefalia normopressórica |
| Neoplasias primárias ou metastáticas do SNC |
| Demência frontotemporal |
| Doença de Parkinson |
| Doença de Huntington |
| Doença de Pick |
| Doenças causadas por príons (p. ex., doença de Creutzfeldt-Jakob) |
| Neurossífilis |
| Infecção pelo HIV |
| Hipotireoidismo |
| Deficiência das vitaminas $B_{12}$, $B_6$, $B_1$ ou niacina |
| Meningite crônica |
| Hematoma subdural |

demência é causada por múltiplos infartos no território dos vasos cerebrais principais (**demência de múltiplos infartos**), ou pelos infartos subcorticais nas áreas irrigadas pelas arteríolas penetrantes profundas (**estado lacunar, doença de Binswanger, encefalopatia arteriosclerótica subcortical**). Em geral, há história de progressão insidiosa dos déficits neurológicos, sinais focais ao exame neurológico e infartos múltiplos nos exames de imageamento cerebral. Os pacientes geralmente referem história de hipertensão ou outros fatores de risco para aterosclerose.

As intoxicações crônicas por fármacos são citadas comumente como causas de demência, mas na verdade causam estados confusionais. A existência da demência induzida pelo álcool é duvidosa. Embora estudos com animais e culturas de células tenham fornecido indícios de um efeito neurotóxico direto do álcool, a demência dos pacientes alcoólicos também é causada pela deficiência nutricional associada, por traumatismos cranianos repetidos e (raramente) pela degeneração hepatocerebral adquirida, que é uma complicação da insuficiência hepática crônica associada à cirrose alcoólica.

## *2. Doença de Alzheimer*

### Manifestações clínicas

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência e responde por mais de 50% dos casos. A doença é um distúrbio progressivo que se estende por 5 a 10 anos e geralmente começa com dificuldades de aprendizagem e memorização dos fatos recentes. Por fim, os pacientes apresentam anomia, afasia e acalculia responsáveis pela perda do emprego e pela incapacidade de controlar as finanças. A desorientação espacial faz com que os pacientes se percam facilmente e a apraxia causa as dificuldades de cozinhar, limpar e cuidar de si próprio. Também pode haver um distúrbio da marcha associado ao lobo frontal, que se caracteriza por passos curtos e arrastados, postura flexionada, dificuldade de virar-se e tendência de cair para trás (**retropulsão**), semelhante ao que se observa na doença de Parkinson. Nos estágios mais avançados, as habilidades sociais são perdidas e podem surgir sintomas psiquiátricos, tais como paranóia, alucinações e ilusões. Os pacientes em estado terminal ficam retidos ao leito, mudos e incontinentes.

### Patologia

A patologia da doença de Alzheimer caracteriza-se por placas neuríticas extracelulares no córtex cerebral e nas paredes dos vasos sanguíneos das meninges e do cérebro (Fig. 7.32). Essas placas contêm um núcleo denso de material amilóide circundado por neuritos distróficos (axônios, dendritos), astrócitos reativos e micróglia. Outras alterações estruturais são formação de emaranhados neurofibrilares intraneuroniais, perdas de sinapses e neurônios, astrocitose reativa e proliferação da micróglia. Existem controvérsias quanto às anormalidades relacionadas mais diretamente com a patogenia da doença. A formação das placas neuríticas é particularmente característica da doença de Alzheimer, mas há poucas evidências de que a evolução ou o início da doença tenham correlação com o número de placas. Os emaranhados neurofibrilares são filamentos helicoidais duplos compostos por um tipo de proteína *tau* microtubular hiperfosforilada. Essas estruturas não são específicas da doença de Alzheimer e ocorrem em vários outros distúrbios neurodegenerativos. Em geral, todas as alterações patológicas são mais proeminentes no hipocampo, no córtex entorrinal, no córtex de associação e no prosencéfalo basal. Isso explica os sinais e sintomas iniciais, como perda da memória e distúrbios das funções corticais superiores, com preservação das funções sensoriais e motoras primárias até os estágios mais avançados da doença.

### Fisiopatologia

#### A. Peptídio β-Amilóide

A proteína principal das placas neuríticas é o **peptídio β-amilóide (βA)**, que se forma por proteólise de uma proteína da membrana conhecida como **proteína precursora do β-amilóide (PPA)**, que é codificada por um gene do cromossomo 21q21.3 a 22.05. A PPA interage com a matriz extracelular e sustenta o crescimento dos neuritos nas culturas de neurônios. Evidências genéticas implicam o βA na patogenia da doença de Alzheimer. Quase todos os pacientes com trissomia do 21 (síndrome de Down) desenvolvem alterações patológicas indistinguíveis das que são observadas na doença de Alzheimer,

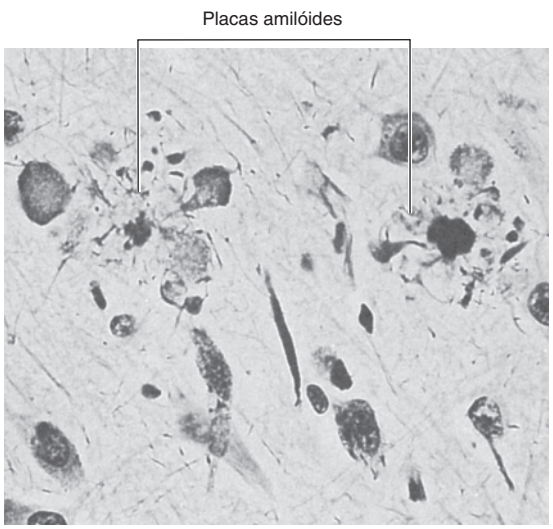



***Fig. 7.32*** Placas amilóides no córtex cerebral da doença de Alzheimer.

sugerindo que ter mais uma cópia do gene *PPA* amplia o metabolismo da PPA em βA. Cerca de 10% dos casos da doença de Alzheimer são familiares, têm início precoce (antes da idade de 65 anos) e têm padrão hereditário autossômico dominante. Em cerca de 5% dessas famílias, a doença de Alzheimer está diretamente relacionada com mutações de sentido errôneo, localizadas imediatamente ao lado da seqüência βA do gene *PPA*. Camundongos transgênicos que expressam a PPA humana com essas mutações mostram níveis elevados de βA, têm anormalidades comportamentais e desenvolvem placas neuríticas. As mutações da PPA aumentam a produção de todos os tipos de βA, ou principalmente da forma longa de 42 aminoácidos ($\beta A_{42}$), que se auto-agrega e promove a formação das placas. O βA é tóxico aos neurônios em cultura e estimula a produção das citocinas pelas células da micróglia. Além disso, o βA estimula a liberação do glutamato pelas células gliais e pode lesar os neurônios por excitotoxicidade. Essa evidência correlaciona a produção aumentada do βA (principalmente do $\beta A_{42}$) com a doença de Alzheimer e sugere que ele cause neurodegeneração. Os camundongos transgênicos que expressam as formas mutantes da PPA humana familiar desenvolvem disfunção sináptica antes da deposição das placas, indicando que as formas difusíveis do βA sejam neurotóxicas. Isso pode explicar por que o número de placas e a gravidade da doença não estão diretamente relacionados.

### B. Presenilinas

As reações enzimáticas que regulam a formação do βA são temas fundamentais das pesquisas modernas que podem resultar em tratamentos novos. As análises de outras famílias com doença de Alzheimer forneceram alguns indícios. A PPA é clivada na extremidade aminoterminal da seqüência βA pela protease BACE ancorada à membrana – também conhecida como beta-secretase – que é a enzima de clivagem da proteína precursora do beta-amilóide. Essa clivagem forma um fragmento carboxiterminal de 99 aminoácidos. Uma outra atividade enzimática conhecida como γ-secretase cliva esse fragmento para formar βA. Cerca de 70% dos casos familiares da doença de Alzheimer foram relacionados com mutações em sentido incorreto do gene ***PS-1/S182***, que codifica uma proteína transmembrana de 7 alças (**presenilina 1**) e está no cromossomo 14q24.3. Outros 20% dos casos foram associados às mutações de um outro gene, ***STM2*** **(presenilina 2)**, localizado no cromossomo 1q31 a 42. As proteínas codificadas por esses genes têm homologia de 67% na seqüência de aminoácidos e provavelmente exercem funções semelhantes. As evidências disponíveis hoje indicam que as presenilinas sejam subunidades da γ-secretase, porque camundongos mutantes sem presenilinas mostram função reduzida dessa enzima e as mutações destinadas a inibir a função da aspartilprotease das presenilinas suprimem por completo a atividade da γ-secretase. As variantes mutantes das presenilinas associadas à doença de Alzheimer aumentam a produção do $\beta A_{42}$. Isso sugere que essas mutações causem doença de Alzheimer porque alteram seletivamente a atividade da γ-secretase em favor da produção da forma mais longa do βA. Além disso, a γ-secretase é importante para o processamento das proteínas de Notch e de outros substratos essenciais à função neuronial, e os camundongos com deficiência de presenilinas mostram distúrbios da memória espacial e da plasticidade sináptica. Desse modo, a deficiência de γ-secretase pode contribuir para a neurodegeneração dos pacientes com mutações das presenilinas.

### C. Apolipoproteína E

A maioria dos pacientes com doença de Alzheimer tem mais de 60 anos e, em cerca de 50% desses indivíduos, a isoforma e4 da **apolipoproteína E (apoE4)** tem sido detectada como fator de risco. A apoE4 é uma proteína de 34 kDa que medeia a ligação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) aos seus receptores e à proteína relacionada com o receptor das LDL (LRP). Ela é sintetizada e secretada pelos astrócitos e macrófagos e parece ser importante para a mobilização dos lipídios durante o desenvolvimento normal do sistema nervoso e durante a regeneração dos nervos periféricos lesados. Existem três isoformas principais (apoE2, apoE3 e apoE4), que se originam de alelos diferentes (e2, e3 e e4) de um único gene do cromossomo 19q13.2. O alelo e3 é o mais comum e representa cerca de 75% de todos os alelos, enquanto o e2 e o e4 representam cerca de 10 e 15%, respectivamente. O alelo e4 está associado ao risco mais alto e ao início mais precoce das formas familiar e esporádica de início tardio da doença de Alzheimer. Por outro lado, o alelo e2 está associado ao risco reduzido e ao início mais tardio da doença. É importante salientar que a doença de Alzheimer desenvolve-se na ausência de e4 e também que muitos pacientes com o alelo e4 não têm a doença. Por essa razão, não se recomenda hoje a genotipagem como teste genético útil.

O mecanismo pelo qual os alelos da apoE alteram o risco não está esclarecido. Nos neurônios em cultura, a apoE3 aumenta a proliferação dos neuritos em presença das lipoproteínas de densidade muito baixa, enquanto a apoE4 inibe esse processo. Os pacientes com doença de Alzheimer homozigotos para o alelo e4 têm placas senis maiores e mais densas do que os indivíduos homozigotos para o alelo e3. A apoE é encontrada nas placas neuríticas e a apoE4 liga-se mais facilmente ao βA do que a apoE3. Por essa razão, a apoE4 pode facilitar a formação das placas ou reduzir a depuração do βA acumulado nos tecidos cerebrais. Além disso, a apoE entra nos neurônios e liga-se à proteína *tau* dos microtúbulos, que é o componente principal dos emaranhados neurofibrilares. A apoE3 liga-se com muito mais avidez à proteína *tau* do que a apoE4. A ligação da apoE3 à *tau* pode impedir a formação dos emaranhados neurofibrilares e favorece a formação dos microtúbulos normais necessários à proliferação dos neuritos.



#### AUTO-AVALIAÇÃO

41. *Quais são as causas reversíveis de demência?*
42. *Quais são as manifestações clínicas da doença de Alzheimer?*
43. *Em quais proteínas estão as mutações associadas às formas familiares da doença de Alzheimer?*
44. *Qual é a associação entre apolipoproteína E e doença de Alzheimer?*

## ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

### Apresentação clínica

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma síndrome clínica que se caracteriza pelo início repentino de déficits neuro-

lógicos focais, que podem persistir por no mínimo 24 h e são causados por alguma anormalidade da circulação cerebral. Nos EUA, essa é a terceira causa principal de mortes. A incidência dos AVE aumenta com a idade e é maior nos homens que nas mulheres. Os fatores de risco significativos são hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes, tabagismo, consumo exagerado de álcool e uso de anticoncepcionais orais.

## Fisiopatologia

### A. Irrigação Sanguínea

Os sinais e sintomas focais causados pelo AVE correlacionam-se com a área cerebral irrigada pelo vaso sanguíneo afetado. Os AVE podem ser classificados em dois grupos principais com base em sua patogenia: isquêmicos e hemorrágicos (Quadro 7.5). No AVE isquêmico, a obstrução vascular interrompe a irrigação sanguínea de uma região específica do cérebro e causa um padrão muito característico de déficits neurológicos resultantes da perda das funções controladas por aquela região. O padrão dos déficits resultantes dos AVE hemorrágicos é menos previsível porque depende da localização do sangramento e também dos fatores que controlam a função das regiões cerebrais distantes do foco hemorrágico (p. ex., hipertensão intracraniana, edema cerebral, compressão dos tecidos cerebrais adjacentes e ruptura do vaso sanguíneo para dentro dos ventrículos ou do espaço subaracnóideo).

### B. AVE Isquêmico

Os AVE isquêmicos resultam da obstrução trombótica ou embólica dos vasos sanguíneos. Os déficits neurológicos causados pela obstrução das artérias calibrosas (Fig. 7.33) são atribuídos à isquemia focal da área cerebral irrigada pelo vaso afetado (Fig. 7.34) e causam síndromes clínicas reconhecíveis (Quadro 7.6). Nem todos os sinais estão presentes no mesmo paciente, porque a extensão do déficit depende da existência de fluxo sanguíneo colateral, das variações individuais da anatomia vascular, da pressão arterial e da localização exata da obstrução. Em geral, a trombose envolve as artérias carótida interna, cerebral média ou basilares. Os sintomas geralmente evoluem em alguns minutos e podem ser precedidos por episódios breves de déficits focais reversíveis conhecidos como **ataques isquêmicos transitórios**. Os êmbolos provenientes do coração, da croça aórtica ou das artérias carótidas geralmente obstruem a artéria cerebral média, porque esse vaso transporta mais de 80% da irrigação sanguínea do hemisfério cerebral. Os êmbolos transportados pelas artérias vertebrais e basilares comumente se alojam no ápice da artéria basilar, ou em uma ou nas duas artérias cerebrais posteriores.

Os AVE isquêmicos causados por obstruções das artérias pequenas afetam determinadas regiões do cérebro, nas quais a perfusão depende dos vasos finos que constituem as terminações das artérias. A maioria dos casos é causada por uma alteração degenerativa do vaso descrita pelo termo fisiopatológico

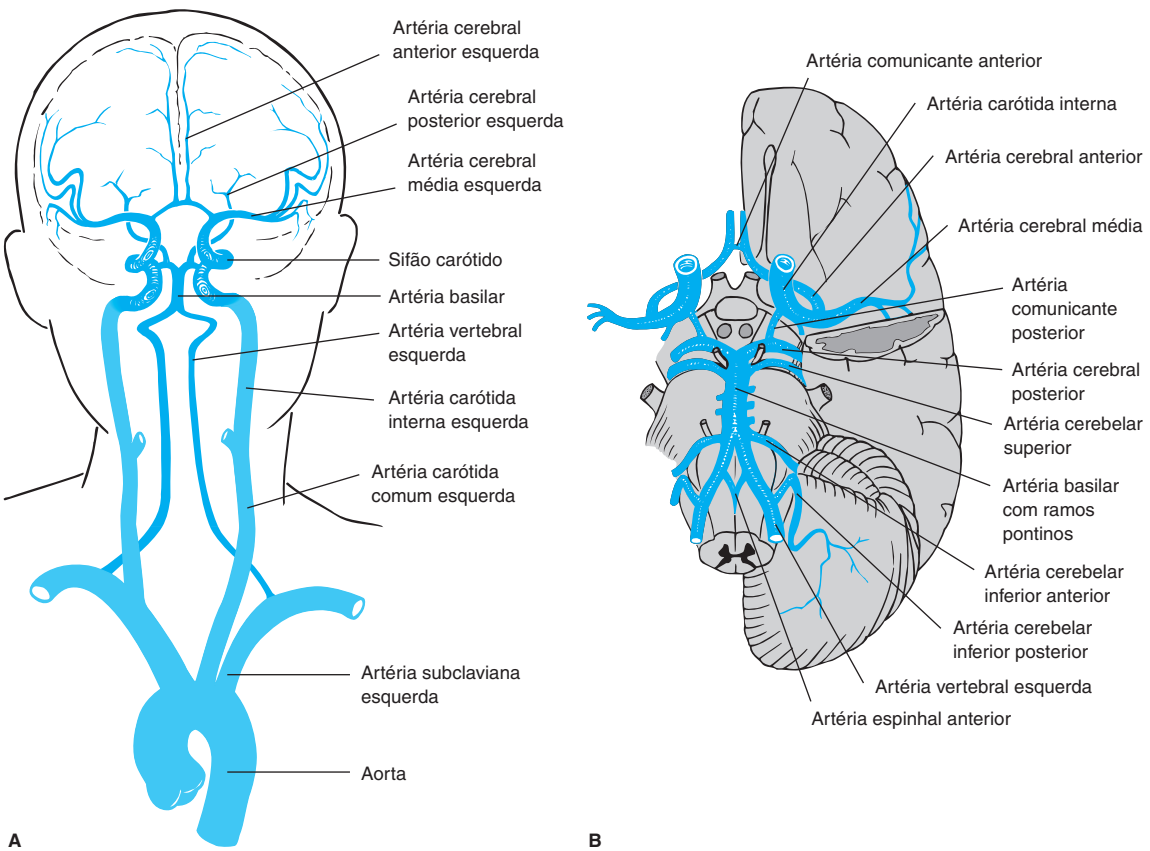



***Fig. 7.33*** Artérias principais do cérebro. **A**: visão anterior. **B**: visão inferior demonstrando o polígono de Willis e as artérias principais do tronco cerebral. (Reproduzido, com autorização, de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

***Quadro 7.5*** Classificação dos acidentes vasculares encefálicos (AVE)

| |
|---|
| **AVE isquêmico** |
| Obstrução trombótica |
| Grandes vasos (artérias cerebrais principais) |
| Pequenos vasos (infarto lacunar) |
| Obstrução venosa |
| Embólico |
| Entre duas artérias |
| Cardioembólico |
| **AVE hemorrágico** |
| Hemorragia intraparenquimatosa |
| Hemorragia subaracnóidea |
| Hemorragia subdural |
| Hemorragia epidural |
| Infarto isquêmico-hemorrágico |

**lipoialinose**, que é atribuída à hipertensão crônica e predispõe à obstrução. Os vasos sanguíneos afetados mais comumente são as artérias lenticuloestriadais, que se originam do segmento proximal da artéria cerebral média e irrigam os núcleos da base e a cápsula interna. Também são afetados comumente os ramos pequenos das artérias basilares e cerebrais posteriores que penetram no tronco cerebral e no tálamo. A obstrução desses vasos causa áreas pequenas de lesão conhecidas como **infartos lacunares**. Em geral, isso ocorre no putâmen, caudado, tálamo, ponte e cápsula interna e, menos comumente, na substância branca subcortical e no cerebelo. Os infartos lacunares causam várias síndromes clínicas nitidamente estereotipadas. As duas mais comuns são os AVE motores e sensoriais puros. No AVE motor puro, o infarto geralmente ocorre na cápsula interna ou na ponte contralateral ao lado enfraquecido. No AVE sensorial puro, o infarto geralmente afeta o tálamo contralateral.

Vários distúrbios vasculares, cardíacos e hematológicos podem causar isquemia cerebral focal (Quadro 7.7). O mais comum é a **aterosclerose** das grandes artérias do pescoço e da base do cérebro (Fig. 7.35). A aterosclerose parece ser causada pela lesão das células endoteliais dos vasos sanguíneos por fatores mecânicos, bioquímicos ou inflamatórios (ver Cap. 11). A lesão endotelial estimula a adesão dos monócitos e dos linfócitos circulantes, que migram para dentro da parede vascular e estimulam a proliferação das células musculares lisas e dos fibroblastos. Isso resulta na formação de uma placa fibrosa. As células endoteliais lesadas também constituem um nicho para a agregação e ativação das plaquetas. As plaquetas ativadas secretam fatores de crescimento que estimulam a proliferação adicional das células musculares lisas e dos fibroblastos. Por fim, a placa pode crescer a ponto de obstruir o vaso ou romper e liberar êmbolos.

## C. Hemorragias Cerebrais

Os **hematomas epidurais e subdurais** geralmente se formam como seqüelas do traumatismo craniano. Os hematomas epidurais originam-se da lesão de uma artéria, geralmente da artéria meníngea média, que pode ser rompida por uma pancada no osso temporal. O sangue produz dissecção da dura-máter a partir do crânio e comprime o hemisfério situado logo abaixo. A perda inicial da consciência depois do traumatismo é decorrente da concussão e pode ser transitória. Em seguida, os sinais e sintomas neurológicos reaparecem algumas horas depois, à

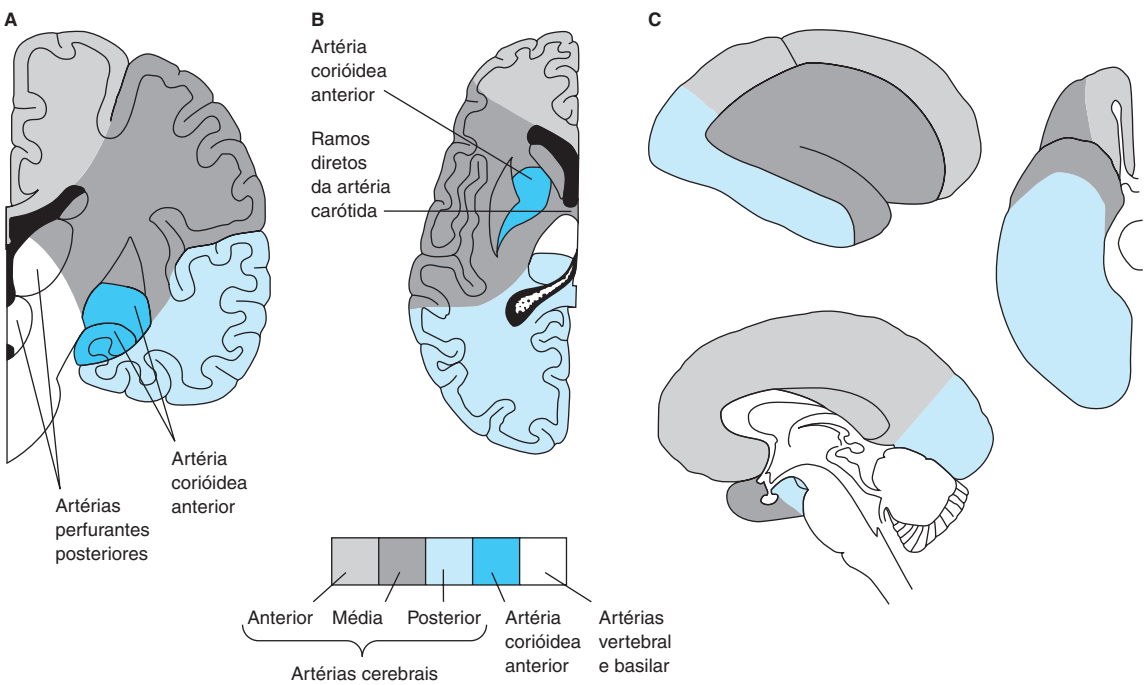



***Fig. 7.34*** Territórios vasculares das artérias cerebrais principais. **A**: corte coronal do cérebro. **B**: corte horizontal do cérebro. **C**: irrigação sanguínea do córtex cerebral. (Reproduzido, com autorização, de Chusid JG: *Correlative Neuroanatomy and Functional Neurology*, 19ª ed., publicado originalmente pela Appleton & Lange. Copyright © 1985 da The McGraw-Hill Companies, Inc.)

***Quadro 7.6*** Territórios vasculares e manifestações clínicas do AVE isquêmico

| Artéria | Território | Sinais e sintomas |
|---|---|---|
| Cerebral anterior | Córtices parietal e frontal mediais, corpo caloso anterior | Paresia e perda da sensibilidade da perna e do pé contralaterais |
| Cerebral média | Córtices frontal, parietal, occipital e temporal laterais e substância branca adjacente; caudado, putâmen e cápsula interna | Afasia (hemisfério dominante), negligência (hemisfério não-dominante), perda hemissensorial contralateral, hemianopsia homônima, hemiparesia |
| Vertebral (cerebelar inferior posterior) | Bulbo, parte inferior do cerebelo | Ataxia cerebelar ipsolateral, síndrome de Horner, perda sensorial cruzada, nistagmo, vertigem, soluços, disartria, disfagia |
| Basilar (inclusive cerebelar inferior anterior, cerebelar superior) | Parte inferior do mesencéfalo, ponte, partes superior e média do cerebelo | Nistagmo, vertigem, diplopia, desvio oblíquo, paralisias do olhar, perdas hemissensorial ou cruzada, disartria, hemiparesia ou quadriparesia, ataxia cerebelar ipsolateral, síndrome de Horner, coma |
| Cerebral posterior | Território distal: córtices temporal e occipital mediais e substância branca subjacente; corpo caloso posterior | Hemianopsia homônima contralateral, dislexia sem agrafia, alucinações e distorções visuais, déficit de memória, cegueira cortical (obstrução bilateral) |
| | Território proximal: parte superior do mesencéfalo, tálamo | Perda da sensibilidade, ataxia, paralisia do terceiro nervo, hemiparesia contralateral, paralisia do olhar vertical, desvio oblíquo, hemibalismo, coreoatetose, depressão do nível de consciência |

medida que o hematoma produz um efeito compressivo que pode ser grave a ponto de causar herniação cerebral (Fig. 7.27). Em geral, os hematomas subdurais são formados pelo sangue venoso que extravasa depois da laceração das veias corticais que atravessam o espaço subdural. Esses vasos podem romper-se com traumatismos relativamente brandos, principalmente nos indivíduos idosos. O sangue está sob baixa pressão e o início dos sinais e sintomas resultantes do efeito compressivo pode demorar vários dias.

A **hemorragia subaracnóidea** pode ser causada por traumatismos cranianos, disseminação do sangue de um outro compartimento para o espaço subaracnóideo, ou ruptura de um aneurisma arterial. A disfunção cerebral é causada pela hipertensão intracraniana e pelos efeitos tóxicos pouco esclarecidos do sangue subaracnóideo nos tecidos cerebrais e nos vasos sanguíneos. A causa mais comum das hemorragias subaracnóideas espontâneas (não-traumáticas) é a ruptura de um **aneurisma tipo framboesa**, que parece se originar de um enfraquecimento congênito das paredes dos vasos calibrosos existentes na base do cérebro. Os aneurismas causam sintomas na vida adulta, geralmente depois da terceira década de vida. A ruptura eleva repentinamente a pressão intracraniana e isso pode interromper a irrigação sanguínea do cérebro e causar concussão difusa. Isso provoca perda da consciência em 50% dos casos. Nas hemorragias muito volumosas, a isquemia cerebral difusa pode causar lesão cerebral grave e coma prolongado. Mais tarde, a isquemia focal pode ser atribuída ao vasospasmo das artérias situadas no local da ruptura ou em suas proximidades. A recidiva da hemorragia em alguns dias é uma complicação comum, que geralmente acarreta o óbito.

A **hemorragia intraparenquimatosa** pode ser causada pelas elevações súbitas da pressão arterial, ou por vários distúrbios que enfraquecem os vasos sanguíneos. O hematoma resultante causa um déficit neurológico focal por compressão das estruturas adjacentes. Além disso, os efeitos metabólicos do sangue

***Quadro 7.7*** Distúrbios associados à isquemia cerebral focal

**Distúrbios vasculares**
- Aterosclerose
- Displasia fibromuscular
- Vasculites
  - Sistêmicas (poliarterite nodosa, lúpus, arterite de células gigantes, de Wegner, de Takayasu)
  - Primárias do SNC
  - Meningite (sífilis, tuberculose, infecções fúngicas e bacterianas, herpes-zoster)
  - Causadas por drogas (cocaína, anfetaminas)
- Dissecção da artéria carótida ou vertebral
- Infarto lacunar
- Enxaqueca
- Obstruções intracranianas progressivas múltiplas (síndrome de *moyamoya*)
- Trombose venosa ou dos seios venosos

**Doenças cardíacas**
- Trombos murais
- Cardiopatia reumática
- Arritmias
- Endocardite
- Prolapso da valva mitral
- Embolia paradoxal
- Mixoma atrial
- Valvas cardíacas artificiais

**Doenças hematológicas**
- Trombocitose
- Policitemia
- Doença falciforme
- Leucocitose
- Estados de hipercoagulabilidade (homocisteinemia, deficiência de proteína S, síndrome do anticorpo antifosfolipídico, doença falciforme)

extravasado causam disfunção dos tecidos cerebrais circundantes e os vasos adjacentes ficam comprimidos, causando isquemia local. Hipertensão crônica é o fator predisponente mais comum. Nos pacientes hipertensos, os pequenos **aneurismas de Charcot-Bouchard** formam-se nas paredes das pequenas artérias perfurantes e parecem ser os locais predominantes de ruptura. Os vasos mais vulneráveis são as pequenas artérias, que também são afetadas nos infartos lacunares. As hemorragias hipertensivas afetam principalmente os núcleos da base, o tálamo (Fig. 7.36), a ponte e o cerebelo e, menos comumente, a substância branca subcortical. Outras causas de hemorragia intraparenquimatosa são **malformações vasculares**, que contêm vasos anormalmente frágeis e suscetíveis à ruptura sob pressões arteriais normais; e alguns **tumores cerebrais** (p. ex., glioblastoma multiforme) que induzem a proliferação de vasos sanguíneos frágeis dentro do tumor. Alguns **distúrbios das plaquetas** e da **coagulação** podem predispor às hemorragias intracerebrais por inibição da coagulação. **Cocaína** e **anfetaminas** provocam elevação rápida da pressão arterial e são causas comuns de hemorragias intraparenquimatosas nos adultos jovens. A hemorragia pode estar relacionada com sangramentos espontâneos causados pela elevação repentina da pressão arterial, pela ruptura de uma anomalia vascular oculta, ou pela vasculite induzida por fármacos. A **angiopatia amilóide cerebral** é um distúrbio que afeta principalmente os indivíduos idosos e pode estar associada à doença de Alzheimer. A deposição do amilóide enfraquece as paredes dos vasos corticais pequenos e causa hemorragia lobar, geralmente em vários locais.

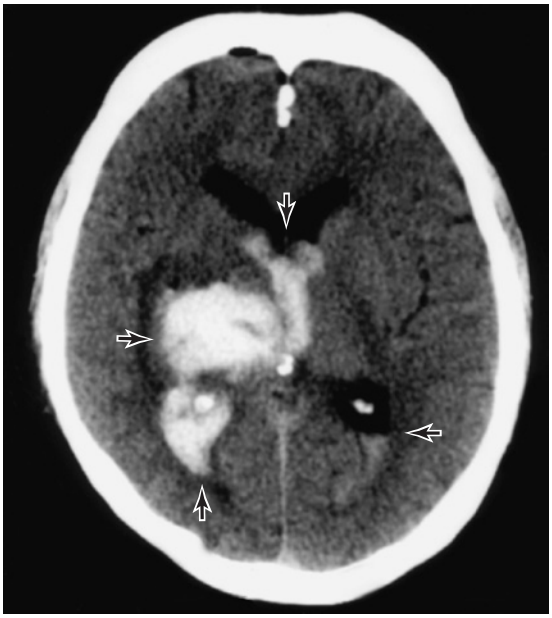


***Fig. 7.36*** TC de um paciente com hemorragia intracerebral hipertensiva. O sangue é evidenciado por um sinal de alta densidade na região da hemorragia do tálamo (seta à esquerda) e sua extensão para o terceiro ventrículo (seta superior) e para os cornos occipitais dos ventrículos laterais ipsolateral (seta inferior) e contralateral (seta à direita). (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology,* 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

## D. Excitotoxicidade

A maioria dos esforços para intervir nos acidentes vasculares encefálicos tem enfatizado a irrigação sanguínea. Nos AVE isquêmicos, essas intervenções incluem a restauração da circulação pela endarterectomia cirúrgica e a atenuação da trombose por meio de agentes anticoagulantes, antiplaquetários e trombolíticos. Uma abordagem complementar é tentar reduzir a vulnerabilidade dos tecidos cerebrais à lesão isquêmica. Isso se baseia nas observações de que a homeostasia do glutamato no SNC é significativamente alterada durante a isquemia, resultando em níveis elevados e tóxicos de glutamato no meio extracelular.

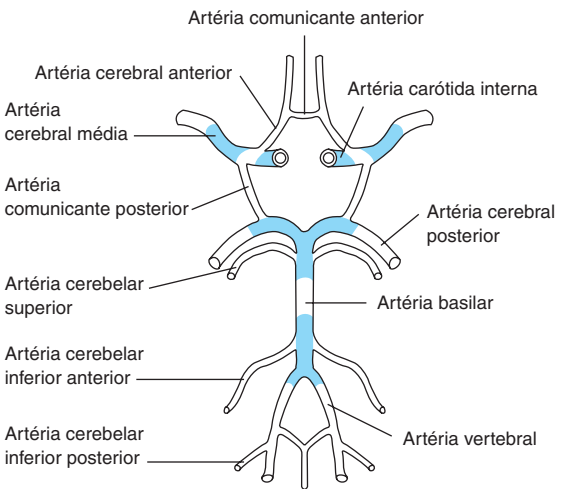



***Fig. 7.35*** Locais de predileção (áreas coloridas) para a aterosclerose na circulação arterial intracraniana. (Reproduzido, com autorização, de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5ª ed., McGraw-Hill, 2002.)

Os neurônios localizados profundamente dentro do foco isquêmico morrem por privação de energia. Entretanto, nas bordas da região isquêmica, os neurônios parecem morrer por estimulação excessiva dos receptores do glutamato (Fig. 7.37). Como já foi salientado, o glutamato é liberado nas sinapses excitatórias e, em condições normais, seus níveis no espaço extracelular são rigorosamente controlados pelos sistemas de recaptação dependentes de sódio existentes nos neurônios e nas células gliais. Na glia, o glutamato também é destoxificado pela conversão em glutamina pela enzima dependente de ATP conhecida como sintetase da glutamina. Em seguida, a glutamina é liberada novamente pelas células gliais e captada pelos neurônios, onde é reacondicionada em vesículas sinápticas para liberação subseqüente. A isquemia priva o cérebro de oxigênio e glicose e as anormalidades resultantes do metabolismo celular esgotam as reservas de energia dos neurônios e das células gliais necessárias à manutenção dos gradientes iônicos transmembrana normais. Isso resulta na acumulação do $Na^+$ intracelular e no colapso do gradiente de $Na^+$ transmembrana que, por sua vez, inibe a captação do glutamato. O declínio das reservas energéticas também reduz a conversão do glutamato em glutamina nas células gliais. Essas duas alterações facilitam a acumulação do glutamato no meio extracelular, que estimula seus receptores existentes nos neurônios circundantes e provoca a entrada de $Ca^{2+}$ e $Na^+$. A entrada desses cátions despolariza esses neurônios e estimula a entrada de mais $Ca^{2+}$ pelos canais dependentes da voltagem.

A isquemia também perturba a homeostasia do $K^+$ e provoca o aumento da sua concentração no meio extracelular

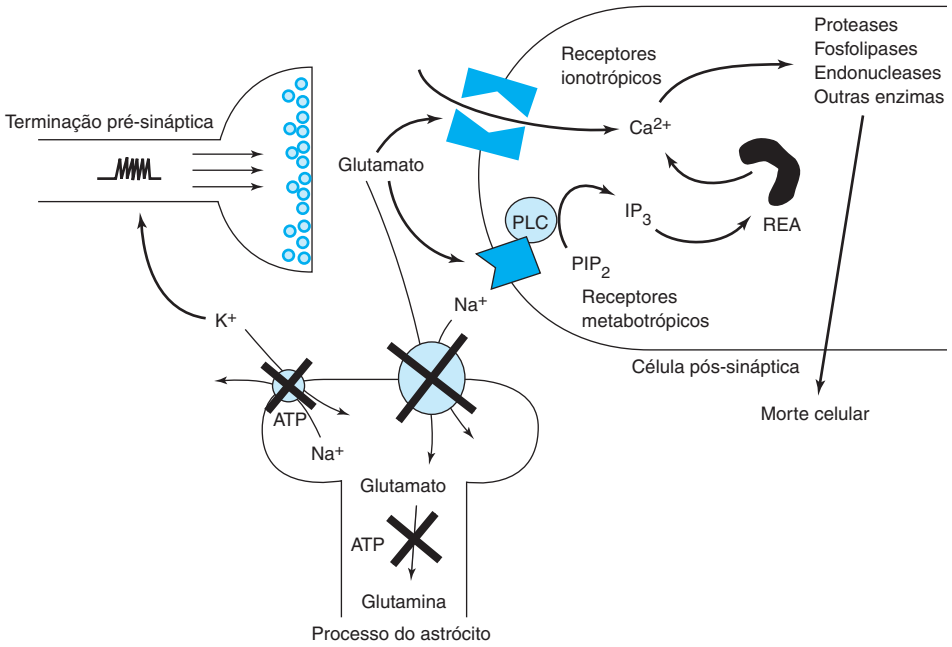



***Fig. 7.37*** Excitotoxicidade da isquemia neuronial. O esgotamento das reservas de energia inibe a $Na^+$-$K^+$ ATPase e provoca a acumulação do $K^+$ extracelular e o declínio do $Na^+$ extracelular. O aumento do $K^+$ no meio extracelular despolariza as terminações nervosas e causa a liberação de glutamato. A redução do $Na^+$ no espaço extracelular diminui a captação dependente de $Na^+$ do glutamato e potencializa os efeitos sinápticos desse neurotransmissor liberado. Isso provoca aumento persistente do $Ca^{2+}$ intracelular nas células pós-sinápticas e causa morte celular. Os "X" pretos indicam a inibição da $Na^+$-$K^+$ ATPase (à esquerda), dos transportadores do glutamato (à direita) e da sintetase da glutamina. As outras abreviaturas estão descritas na legenda da Fig. 7.28.

($[K^+]_o$). A atividade neuronial pode aumentar rapidamente a $[K^+]_o$ e uma das funções principais das células gliais e manter essa concentração em torno de 3 mmol/$\ell$ para ajudar os neurônios a manter seu potencial de membrana em repouso. Dois transportadores dependentes de energia são particularmente importantes para a remoção do $K^+$ extracelular pelas células gliais: uma $Na^+$-$K^+$ ATPase e um transportador iônico que leva simultaneamente $K^+$ e $Na^+$ com $Cl^-$. Com a isquemia, esses mecanismos dependentes de energia entram em falência e o $K^+$ liberado no espaço extracelular não pode mais ser captado pelas células gliais. Isso despolariza os neurônios porque o gradiente de $K^+$ através das membranas neuroniais determina o nível do potencial da membrana em repouso. A despolarização ativa a liberação dos neurotransmissores e acentua a acumulação do glutamato nas sinapses excitatórias e no espaço extracelular.

O efeito final dessas alterações é a entrada maciça do $Na^+$ e do $Ca^{2+}$ nos neurônios por meio dos canais iônicos controlados pelo glutamato e pela voltagem. A sobrecarga resultante de $Ca^{2+}$ dentro das células parece ser particularmente tóxica e pode suplantar a capacidade de o neurônio expulsar ou seqüestrar esse cátion. Isso resulta na ativação persistente de várias enzimas sensíveis ao cálcio, inclusive proteases, fosfolipases e endonucleases, culminando na morte da célula. Estudos com animais demonstraram redução das dimensões das lesões isquêmicas depois do tratamento com antagonistas dos receptores do glutamato e isso reforça a hipótese da excitotoxicidade como mecanismo da morte celular associada aos AVE.

## AUTO-AVALIAÇÃO

***45.*** *Quais são as diferenças entre as manifestações clínicas dos AVE resultantes de isquemia ou de hemorragia espontânea?*

***46.*** *Quais são as causas mais comuns de AVE?*

***47.*** *Quais são as funções desempenhadas pelo glutamato na lesão neuronial durante a isquemia?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 21

*Uma mulher de 35 anos chega à clínica com a queixa principal de visão dupla. Ela refere que a diplopia é intermitente e tem agravado progressivamente há cerca de 2 meses, que era rara de início, mas agora ocorre todos os dias. A paciente trabalha como programadora de computadores e os sintomas pioram quanto mais ela fixa firmemente a visão na tela do computador. Além disso, ela*

*notou que suas pálpebras caíram e esta alteração piora quando trabalha muitas horas no computador. Esses dois sintomas regridem com o repouso. Em geral, a paciente sente-se cansada, mas não observou qualquer outra fraqueza ou queixas neurológicas. A história clínica é inexpressiva. O exame físico é marcado apenas pelos déficits neurológicos. O exame dos nervos cranianos detecta redução dos movimentos laterais do olho direito e ptose bilateral, que pioram com os movimentos oculares repetitivos. Além disso, o exame das funções motoras, sensoriais e reflexas é normal.*

Questões

- **A.** *Qual é o diagnóstico provável? Qual é a patogenia da doença?*
- **B.** *Quais são as outras manifestações neurológicas que poderiam ser detectadas?*
- **C.** *Qual é o mecanismo responsável pela acentuação da fraqueza dos músculos oculares da paciente com a atividade prolongada?*
- **D.** *Quais são os outros distúrbios associados que devem ser investigados nessa paciente?*
- **E.** *Quais tratamentos devem ser considerados?*

### CASO 22

*Um homem de meia-idade é transferido para o setor de emergência inconsciente e chega acompanhado por uma enfermeira do andar do setor clínico. A enfermeira relata que o paciente estava à sua frente na fila do restaurante, quando caiu repentinamente no chão. Em seguida, o paciente teve uma "convulsão tônico-clônica generalizada". Ela pediu ajuda e acompanhou o paciente até o setor de emergência. Não há qualquer outra informação médica disponível. Ao exame físico, o paciente está confuso e não responde aos comandos. Ele respira adequadamente e está recebendo oxigênio por cânulas nasais. Os sinais vitais são os seguintes: temperatura, 38°C; pressão arterial, 170/90 mmHg; freqüência cardíaca, 105 bpm; freqüência respiratória, 18/min. A saturação do oxigênio é de 99% com oxigênio a 2 ℓ/min. O exame neurológico é marcado por pupilas reativas de 3 mm, reflexo de engasgo preservado, redução dos movimentos do lado esquerdo do corpo e reflexos de Babinski bilaterais. Além dessas alterações, o exame físico é normal.*

Questões

- **A.** *Descreva o que quer dizer uma convulsão tônico-clônica generalizada.*
- **B.** *Cite algumas das causas dos distúrbios convulsivos. Qual seria a causa mais provável nesse paciente?*
- **C.** *Qual é a fisiopatologia provável das convulsões desse paciente?*

### CASO 23

*Um homem de 72 anos é trazido ao setor de emergência com fraqueza do lado direito de início repentino. O paciente estava tomando seu desjejum quando repentinamente perdeu a força do lado direito, de forma que não conseguia mais movimentar seu braço ou sua perna direita. Além disso, ele percebeu perda da sensibilidade no braço e na perna direitos e dificuldade de falar. Sua esposa ligou para a emergência, e o paciente foi trazido para o setor de emergência. A história clínica é marcada por hipertensão de longa data, hipercolesterolemia e doença arterial coronariana recém-diagnosticada. Ao exame físico, a pressão arterial é de 190/100 mmHg. O exame neurológico é marcado por ptose facial direita e hemiparesia grave à direita. O reflexo de Babinski está presente à direita. A TC do cérebro não mostra evidência de hemorragia. O paciente é internado na UTI neurológica.*

Questões

- **A.** *Qual é o diagnóstico? Que artéria ou território vascular provavelmente foi envolvido?*
- **B.** *Cite alguns dos fatores de risco para esse distúrbio.*
- **C.** *Quais são os mecanismos possíveis pelos quais esse paciente desenvolveu déficits neurológicos focais? Quais são os mecanismos mais prováveis neste caso? Por quê?*
- **D.** *Que distúrbio subjacente pode ter causado o problema? Como esse distúrbio causa AVE?*

## BIBLIOGRAFIA


### *Geral*

Hille B: *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Tessel TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Rosenberg RN *et al* (editors): *The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease*, 2nd ed. Butterworth-Heinemann, 1997.

Victor M, Ropper AH, Adams RD: *Principles of Neurology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2000.

### *Neuroanatomia funcional*

Greenberg DA *et al*: *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw Hill, 2002.

Haerer A: *De Jong's The Neurologic Exam*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1992.

Parent A: *Carpenter's Human Neuroanatomy*, 9th ed. Williams & Wilkins, 1996.

Patten J: *Neurological Differential Diagnosis*, 2nd ed. Springer, 1996.

### *Doenças dos neurônios motores*

Julien J-P: Amyotrophic lateral sclerosis: Unfolding the toxicity of the misfolded. Cell 2001;104:581.

Kawahara Y *et al*: RNA editing and the death of motor neurons. Nature 2004;427:801.

Rowland LP, Shneider NA: Amyotrophic later sclerosis. N Engl J Med 2001;344:1688.

### *Doença de Parkinson*

Dawson TM, Dawson VL: Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. Science 2003;302:819.

Goedert M: Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. Nat Neurosci Rev 2001;2:492.

Lee W, Appel SH: Mutant genes responsible for Parkinson's disease. Curr Opin Pharmacol 2004;4:79.

### *Miastenia* gravis

De Baets M, Stassen MHW: The role of autoantibodies in myasthenia gravis. J Neurol Sci 2002;202:5.

McConville J, Vincent A: Diseases of the neuromuscular junction. Curr Opin Pharmacol 2002;2:296.

Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D: Myasthenia gravis. Lancet 2001;357:2122.

### Epilepsia

Avoli M *et al*: Generalized epileptic disorders: An update. Epilepsia 2001;42:445.

Brown TR, Holmes GL: Epilepsy. N Engl J Med 2001;344:1145.

Steinlein OK: Genetic mechanisms that underlie epilepsy. Natl Rev Neurosci 2004;5:400.

### Demência e doença de Alzheimer

Bossy-Wetzel E *et al*: Molecular pathways to neurodegeneration. Nat Med 2004;10(suppl):S2.

Marjaux E *et al*: Presenilins in memory, Alzheimer's disease, and therapy. Neuron 2004;42:189.

Ross CA, Poirier MA: Protein aggregation and neurodegenerative disease. Nat Med 2004;10(suppl):S10.

Selkoe DJ: Alzheimer's disease: Genes, proteins, and therapy. Physiol Rev 2001;81:741.

### Acidente vascular encefálico

Arundine M, Tymianski M: Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury. Cell Mol Life Sci 2004;61:657.

Mohr JP *et al*: *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 4th ed. Churchill Livingstone, 2004.

# Doenças da pele

# 8

*Timothy H. McCalmont, MD*

## A PELE NORMAL

A pele é o órgão mais acessível do corpo humano. Sua principal função básica é simplesmente proteger. Como uma barreira, a pele protege do ressecamento e das doenças, através da manutenção da umidade no interior e dos patógenos no exterior. No entanto, a caracterização da pele como um mero "envoltório plástico" é uma compreensão errada e grosseira das complexidades anatômica e fisiológica dessa estrutura vital.

Diferentemente dos órgãos parenquimatosos, a disfunção ou a insuficiência do órgão-alvo não é um pré-requisito para o diagnóstico da doença de pele, porque todas as doenças de pele podem ser clinicamente observadas, independentemente dos seus efeitos funcionais. Entre a fantástica variedade de doenças cutâneas neoplásicas, inflamatórias, infecciosas e genéticas, algumas apresentam erros estruturais ou funcionais simples, enquanto outras levam a graves conseqüências mórbidas.

### Anatomia

O sistema tegumentar consiste em uma camada tecidual de 1 a 4 mm de espessura que cobre todas as superfícies expostas do corpo humano. A pele se une ininterruptamente com o envelope estruturalmente semelhante das membranas mucosas, porém difere da membrana mucosa pelo fato de conter estruturas anexiais como as unidades écrinas que secretam o suor e as unidades folículo-sebáceas que produzem os pêlos e as gorduras. Existe uma variação considerável na espessura e na composição da pele, dependendo das necessidades de um local específico do corpo. Por exemplo, a pele mais fina recobre as pálpebras, onde a delicadeza e a mobilidade são essenciais. A pele mais grossa se encontra na parte superior do tórax, onde a robustez é mais importante do que a mobilidade. As superfícies das palmas e das solas são caracterizadas por uma alta concentração de unidades écrinas sudoríparas, refletindo a importância dessas regiões na regulação da temperatura; pela ausência de pêlos, que interfere na sensibilidade e por um aumento da camada córnea (ver discussão adiante), contribuindo para o espessamento necessário ao manuseio de objetos habilmente. O tamanho das estruturas entre os diferentes locais também pode variar amplamente, variação mais bem ilustrada pelo contraste entre os grandes folículos pilosos terminais encontrados no couro cabeludo, em áreas da barba e pele genital, e os pequenos folículos pilosos vilosos, encontrados na maioria dos outros locais.

### Histologia

Utilizando-se um microscópio óptico, duas importantes camadas da pele são facilmente identificadas: um epitélio escamoso estratificado, a **epiderme**; e uma camada de tecido conjuntivo, a derme. O tecido adiposo subjacente é considerado uma terceira camada, por alguns, e é denominado como o **subcutâneo**.

A epiderme consiste em ceratinócitos dispostos em quatro substratos distintos: as camadas basal, espinhosa, granulosa e córnea (Fig. 8.1). Os ceratinócitos basais incluem o aglomerado proliferativo de ceratinócitos. Essas células se dividem, originando uma prole que se desloca em direção à superfície da pele. À medida que os ceratinócitos se deslocam para cima, eles progressivamente se achatam e acumulam filamentos de ceratina no interior dos seus citoplasmas. Os ceratinócitos encontram-se intensamente ligados uns aos outros pelas junções intracelulares denominadas desmossomos (Fig. 8.2). Vistas pelos cortes microscópicos convencionais, as junções desmossômicas se parecem com delicados "espinhos" entre as células e são mais evidentes na camada espinhosa da epiderme (Fig. 8.3). Os filamentos de ceratina encontram-se ligados no interior das células e também aos desmossomos, formando uma rede que é vital para a integridade estrutural.

Os melanócitos e as células de Langerhans são células dendríticas que estão intercaladas entre os ceratinócitos da epiderme. Os melanócitos que estão posicionados na camada basal sintetizam um biocromo marrom-avermelhado, a melanina, e o dispensa para vários ceratinócitos adjacentes através de seus

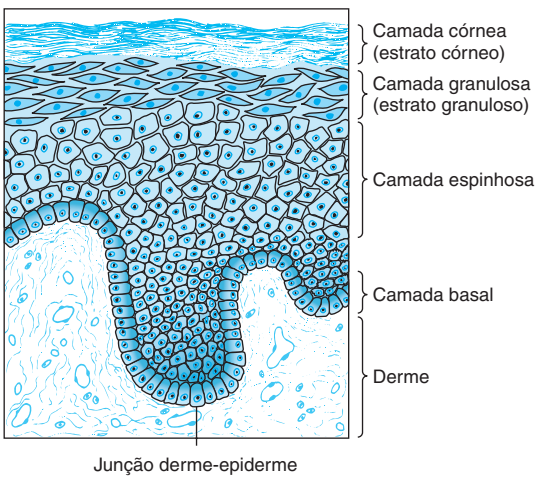
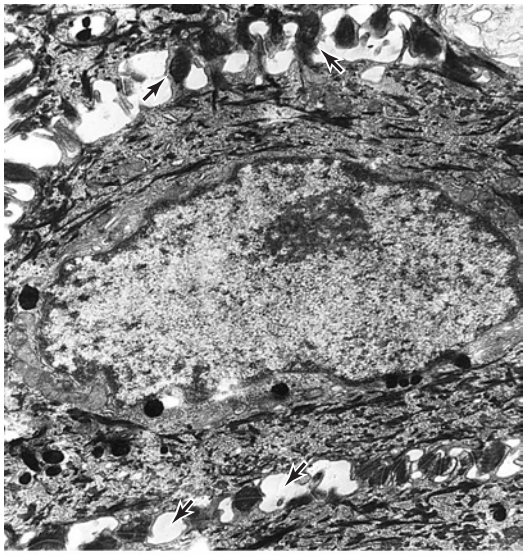
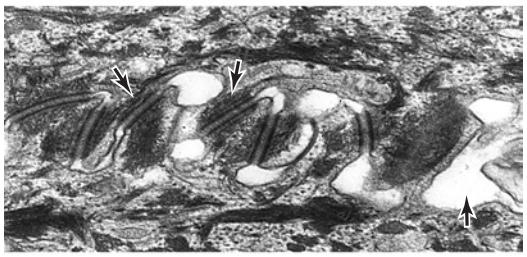


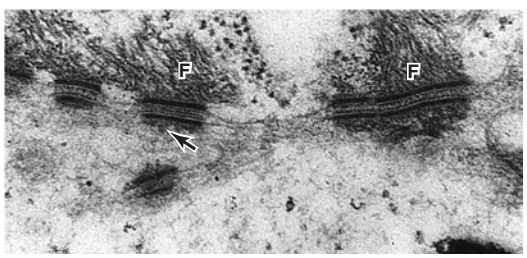

***Fig. 8.1*** Embora a epiderme apresente biologicamente um gradiente de diferenciação, quatro camadas distintas são reconhecidas através do microscópio. Os ceratinócitos cuboidais germinativos servem como um alicerce na camada basal; células com amplo citoplasma e desmossomos proeminentes constituem a camada espinhosa; células com granularidades citoplasmáticas resultantes do acúmulo de complexos ceratínicos e outras proteínas estruturais são encontradas na camada granulosa; e os ceratinócitos anucleados achatados formam a rígida camada córnea semelhante a uma membrana. (Reproduzido, com autorização, de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV [editores]. *Dermatology*. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1991, McGraw-Hill, Inc.)



A



B




C

***Fig. 8.2*** Em uma visão ultra-estrutural do ceratinócito humano **(A)**, numerosos desmossomos **(B)** aparecem como placas que mantêm firmemente ligadas duas membranas celulares. Com uma ampliação muito elevada **(C)**, pode ser apreciada a ligação dos filamentos citoplasmáticos de ceratina **(F)** aos desmossomos. (Reproduzido, com autorização, de Junqueira LO, Carneiro J: *Basic Histology*, 10ª ed., McGraw-Hill 2003.)

dendritos (Fig. 8.4). Esse sistema de distribuição permite que a melanina forneça uma proteção dispersa contra os raios solares ultravioletas potencialmente prejudiciais. As células de Langerhans compartilham uma morfologia arborizada semelhante, porém estão posicionadas na camada espinhosa média. Elas derivam das células apresentadoras de antígenos da medula óssea (ver também Cap. 3).

A junção epiderme-derme, ou zona da membrana basal, é uma estrutura que junta a epiderme à derme e contribui para a barreira da pele. A junção da epiderme com a derme está disposta de uma maneira ondulada de modo a aumentar a área da superfície de ligação entre as duas estruturas e para resistir

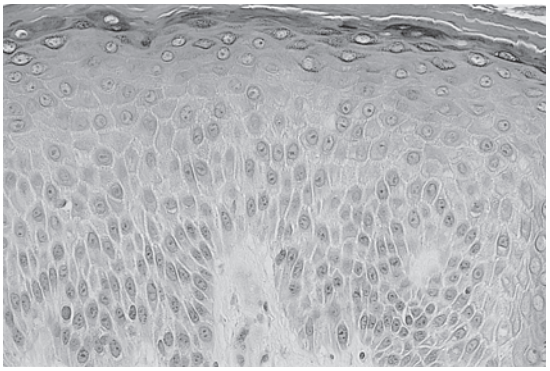


***Fig. 8.3*** Com um microscópio óptico convencional os numerosos desmossomos da camada espinhosa aparecem como delicadas ligações ("espinhos") entre os ceratinócitos individuais.

às forças de raspagem. As projeções da epiderme no sentido inferior são chamadas de **cristas interpapilares**, e as projeções da derme superficial no sentido superior são chamadas de **papilas dérmicas** (Fig. 8.5). Embora aos cortes microscópicos convencionais a membrana basal compreenda uma fina camada eosinofílica (rosa) abaixo das células basais, ela apresenta uma complexa estrutura multicamadas que se estende dos hemidesmossomos dos ceratinócitos basais às bandas de colágeno da derme superficial (Fig. 8.6). A lâmina densa e a lâmina lúcida são duas camadas da zona da membrana basal, denominadas assim devido à aparência densa e transparente do elétron, quando visualizadas em suas ultra-estruturas.

A derme consiste em um tecido conjuntivo gelatinoso composto principalmente de proteínas e mucopolissacarídios (denominada substância fundamental). Essa matriz serve como um andaime que suporta as complexas redes neurovasculares que seguem através da pele, e também suporta as estruturas anexiais écrinas (glândulas sudoríparas) e foliculares (cabelo). A maior parte da estrutura fibrosa protéica da derme é composta por colágeno tipos I e III, e uma rede de microfibrilas elásticas também está entrelaçada através de toda a espessura da derme. Os fibrócitos, as unidades sintetizadoras das proteínas estruturais, estão onipresentes assim como estão presentes os mastócitos e as células imunes dendríticas através de toda a derme. Uma discussão acerca da estrutura fina da derme – as redes vasculoneurais e suas estruturas anexiais – está fora do objetivo deste capítulo.

## VISÃO GERAL SOBRE AS DOENÇAS DA PELE

No sentido mais amplo e simples, existem dois tipos de doenças da pele: as proliferações e as erupções. Uma proliferação cutânea pode ser exemplificada por um cisto, uma malformação, ou uma neoplasia benigna ou maligna, algo que se apresenta clinicamente como um intumescimento sobre a pele. Uma erupção é, com raras exceções, uma doença não-neoplásica; ela é mais precisamente atribuída a uma condição inflamatória da pele ou uma **dermatite.** Os aspectos fisiopatológicos do enorme número de proliferações e erupções descritas ultrapassam o objetivo deste capítulo, e nossa discussão focalizará nove erupções características.

### Tipos de lesões da pele

Os médicos interessados sobre a pele aprenderam, há décadas, que o diagnóstico e a classificação precisos dos vários

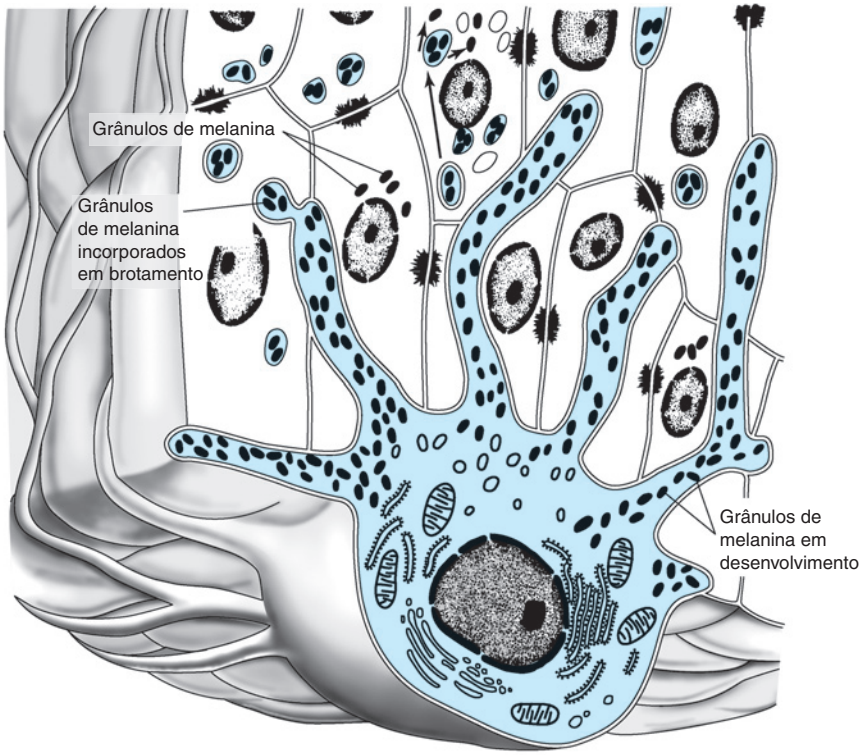



***Fig. 8.4*** O melanócito humano apresenta uma morfologia ramificada e os dendritos da célula sustentam o contato com 35 a 40 ceratinócitos adjacentes, em uma estrutura multicelular denominada unidade melanínica da epiderme. A função dessa unidade é a efetiva dispersão do pigmento melanina, acondicionado em organelas conhecidas como melanossomas, sobre uma ampla área da superfície corporal. (Reproduzido, com autorização, de Junqueira LO, Carneiro J: *Basic Histology*, 10ª ed., McGraw-Hill 2003).

padrões de dermatite dependem de uma nomenclatura padronizada para a descrição e a documentação das erupções. Quando usados em associação a poucos adjetivos bem escolhidos, os termos empregados para a descrição dos tipos característicos das lesões inflamatórias da pele (denominadas de lesões primárias) permitem uma descrição nítida da erupção. Para ilustrar a importância da terminologia, imagine-se tentando descrever a condição de um paciente para um outro médico, por telefone. Falar sobre uma erupção de base avermelhada pode verdadeiramente descrever a erupção em um sentido, porém a imagem mental evocada pode ser de qualquer uma entre uma dúzia das doenças de pele. A única maneira de caracterizar precisamente uma erupção é através do uso de termos precisamente definidos.

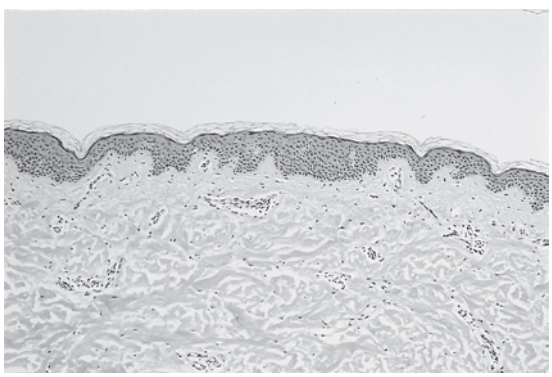


***Fig. 8.5*** A configuração ondulante da junção epiderme-derme consiste nas extensões descendentes da epiderme, conhecidas como cristas interpapilares, e nas extensões ascendentes da derme, conhecidas como papila dérmica.

Os tipos mais importantes de lesões primárias incluem as máculas e manchas, pápulas e placas, vesículas e bolhas, pústulas e nódulos. Os termos **mácula** e **mancha** denotam áreas planas de coloração alterada sem qualquer modificação perceptível na textura. As máculas têm entre 1 cm ou menos de diâmetro, enquanto as manchas ultrapassam 1cm. As **pápulas** e **placas** são lesões cutâneas elevadas e palpáveis, nas quais a largura da lesão ultrapassa sua espessura. Uma pápula é pequena, 1 cm ou menos de diâmetro, enquanto uma placa tem tamanho maior que 1 cm. As **vesículas** e as **bolhas** são espaços dentro da pele preenchidos por líquido. As vesículas apresentam diâmetros inferiores a 1 cm, enquanto as bolhas ultrapassam 1 cm. Uma vesícula ou uma bolha contendo líquido purulento é conhecida como uma **pústula**. Um **nódulo** é uma lesão cutânea sólida e arredondada, na qual o diâmetro e a espessura são aproximadamente iguais.

## Tipos de doenças cutâneas inflamatórias

Diferentes processos inflamatórios acometem diferentes estruturas da pele e apresentam diferentes padrões microscópicos. A experiência tem demonstrado que a análise do padrão pode servir como um meio útil para o diagnóstico e a classificação. Essa análise depende do reconhecimento preciso da distribuição da inflamação na pele, bem como do reconhecimento das

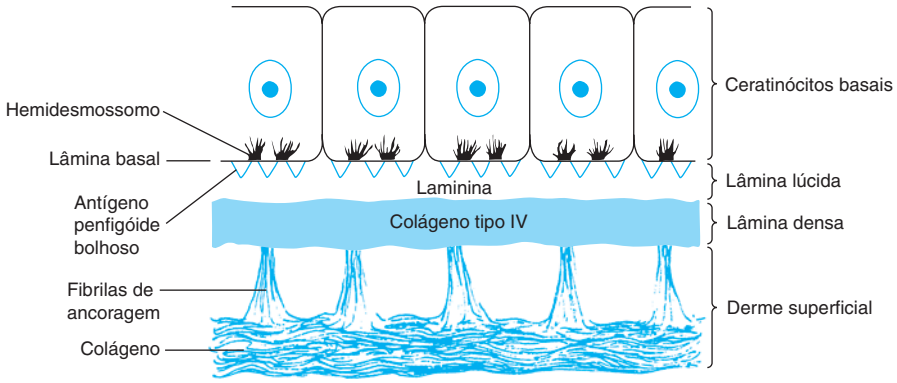



***Fig. 8.6*** Diagrama esquemático da zona da membrana basal da epiderme humana. (Reproduzido, com autorização, de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV [editores]: *Dermatology*. Original publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1991 McGraw-Hill, Inc.)

estruturas específicas afetadas pela reação inflamatória. Existem nove padrões distintos de dermatite (Quadro 8.1; Fig. 8.7). Oito desses e algumas das doenças que os produzem serão discutidos em detalhes a seguir.

### AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Quais são as duas funções de barreira da pele mais básicas?*
2. *Como a pele se diferencia da mucosa? Por que esses termos são importantes?*
3. *Quais são as principais lesões primárias? Por que esses termos são importantes?*
4. *Quais são os principais padrões de doença cutânea inflamatória?*
5. *Qual a vantagem de conhecer o padrão microscópico inflamatório de uma lesão cutânea? Que outro dado é necessário para que essa informação seja mais útil?*

## FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS CUTÂNEAS SELECIONADAS

### DERMATITE PSORIASIFORME: PSORÍASE

#### Apresentação clínica

A psoríase é uma doença cutânea escamativa crônica freqüente, persistente ou recidivante. As lesões individuais são características em suas formas clássicas: nitidamente marginadas, eritematosas e recobertas por crostas prateadas (Fig. 8.8). A maioria dos pacientes apresenta um número limitado de placas fixas, porém há uma grande variação na apresentação clínica.

#### Epidemiologia e etiologia

A psoríase afeta entre 1 e 2% dos indivíduos de ambos os sexos na maioria dos grupos étnicos. A idade mais comum do aparecimento é a terceira década, porém a psoríase pode aparecer logo após o nascimento e tem sido documentado seu surgimento primário em pessoas acima de cem anos.

***Quadro 8.1*** Padrões das doenças inflamatórias da pele

| Padrão | Descrição | Protótipos |
|---|---|---|
| Dermatite perivascular | Infiltrado inflamatório perivascular sem envolvimento significativo da epiderme | Urticária (erupções) |
| Dermatite espongiosa | Infiltrado inflamatório associado ao edema intercelular (espongiose) | Dermatite de contato alérgica (dermatite do veneno do carvalho) |
| Dermatite psoriasiforme | Infiltrado inflamatório associado ao espessamento epidérmico como resultado do alongamento das cristas interpapilares | Psoríase |
| Dermatite de interface | Reação inflamatória citotóxica com alterações significativas na epiderme inferior, caracterizada pela vacuolização dos ceratinócitos | Eritema multiforme<br>Líquen plano |
| Dermatite vesiculobolhosa | Reação inflamatória associada à separação intra-epidérmica ou subepidérmica | Penfigóide bolhoso |
| Vasculites | Reação inflamatória localizada nas paredes dos vasos cutâneos | Vasculite leucocitoclástica |
| Foliculites | Reação inflamatória direcionada contra as unidades folículo-sebáceas | Acne tipo foliculite |
| Dermatite nodular | Reação inflamatória com um infiltrado dérmico nodular ou difuso na ausência de alterações epidérmicas significativas | Sarcoidose cutânea |
| Paniculite | Reação inflamatória envolvendo a gordura subcutânea | Eritema nodoso |

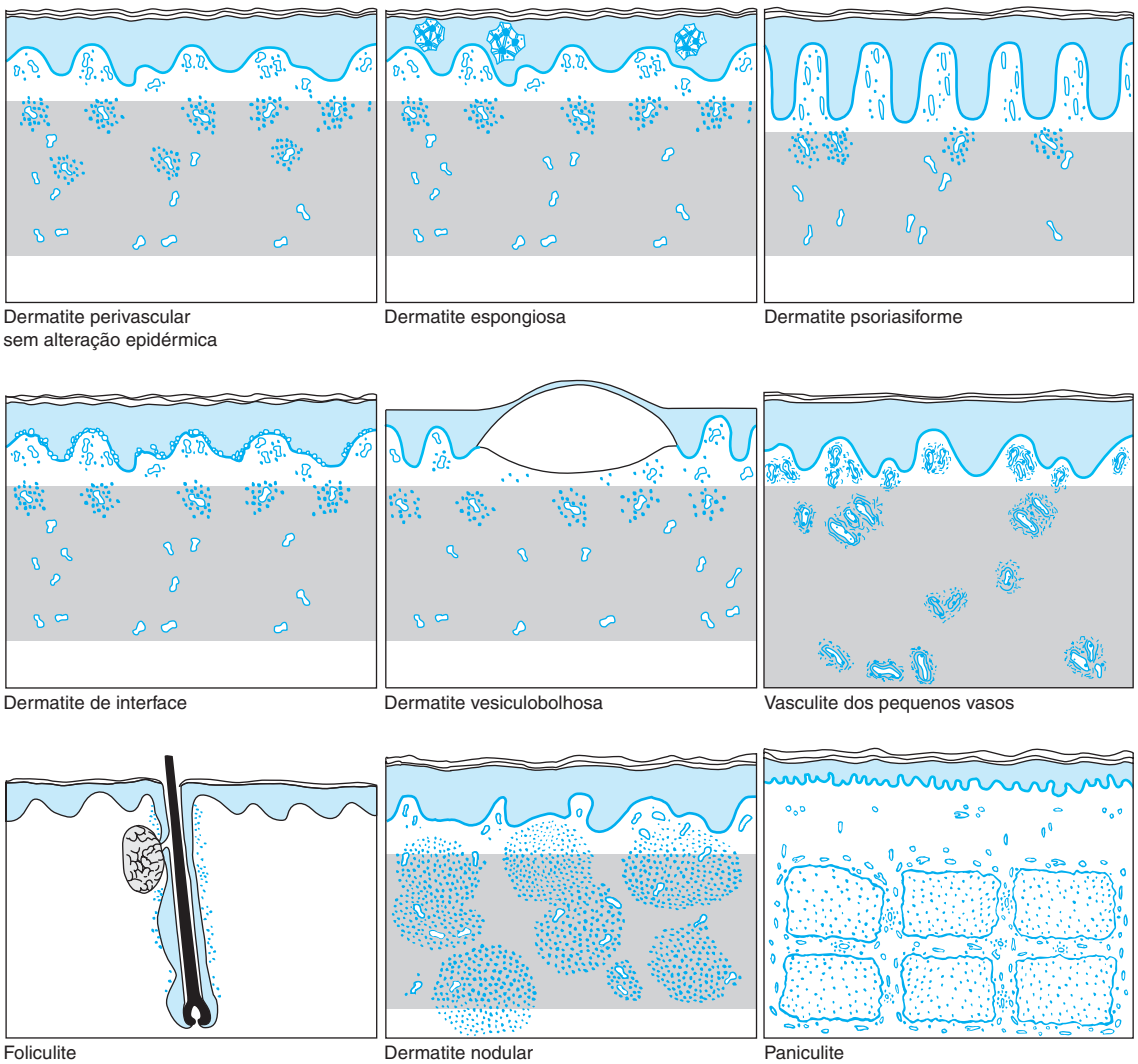



***Fig. 8.7*** **Nove padrões de doenças inflamatórias da pele. (Ver também Quadro 8.1.)** (Modificado e reproduzido, com autorização, de Ackerman AB: *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases: A Method by Pattern Analysis.* Lea & Febiger, 1978.)

Várias linhas de evidência estabeleceram que fatores genéticos contribuem para o desenvolvimento da psoríase. Existe uma alta taxa de concordância para a psoríase entre gêmeos monozigóticos e uma incidência aumentada nos parentes das pessoas afetadas. Os produtos gênicos de alelos específicos da classe I dos principais complexos de histocompatibilidade (MHC) estão superexpressos nos pacientes com psoríase. Entretanto, a psoríase não é simplesmente uma doença genética, uma vez que alguns indivíduos suscetíveis nunca desenvolvem as lesões características. Em outros indivíduos predispostos, vários fatores ambientais, incluindo a infecção e a lesão física, podem funcionar como desencadeadores do desenvolvimento da psoríase (Quadro 8.2).

## Histopatologia e patogenia

A psoríase é a forma prototípica das dermatites psoriasiformes, um padrão de doença cutânea inflamatória no qual a epiderme é espessada como em decorrência do alongamento das cristas interpapilares (Figs. 8.7 e 8.9). Nas lesões psoriáticas, o espessamento epidérmico reflete a excessiva **epidermopoiese** (proliferação epidérmica). O aumento da epidermopoiese é refletido pelo encurtamento da duração do ciclo celular dos ceratinócitos e pela duplicação da população das células proliferativas. Graças a essas alterações, a pele lesada contém até 30 vezes mais ceratinócitos por unidade de área do que a pele normal. A evidência da proliferação excessiva também se manifesta microscopicamente através de numerosas figuras mitóticas intra-epidérmicas.

Durante a maturação normal do ceratinócito, os núcleos são eliminados à medida que as células penetram na camada córnea e se condensam para formar um envelope semipermeável. Na psoríase, a alteração do ciclo celular leva a um acúmulo de células nucleadas no interior da camada córnea, um padrão conhecido como **paraceratose**. À medida que as células paraceratóticas se acumulam, os neutrófilos migram para a camada córnea. Histopatologicamente, a escama prateada das placas psoriáticas consiste em uma espessa camada de ceratinócitos paraceratóticos com numerosos neutrófilos intercalados. Eventualmente, o número de neutrófilos na camada córnea é tão elevado, que a lesão assume uma aparência pustular.

A psoríase também induz a hiperproliferação das células endoteliais, que produzem uma pronunciada dilatação,



***Fig. 8.8*** Tipo clássico da psoríase em placa (psoríase vulgar) consistindo em placas escamativas com margens nítidas mais intensas nas faces extensoras das extremidades. (Reproduzido, com autorização, de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV [editores]: *Dermatology*. Appleton & Lange,1991.)

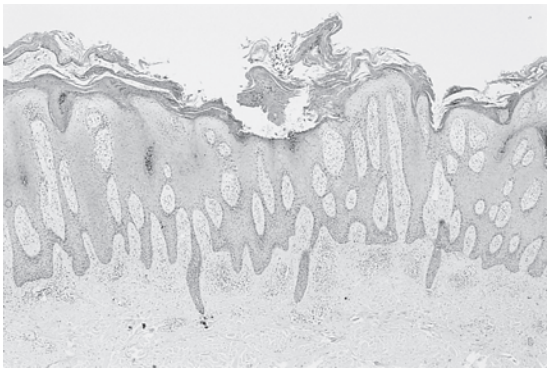


***Fig. 8.9*** Características histopatológicas da psoríase em pequena ampliação. As cristas interpapilares são notáveis e uniformemente alongadas, e a camada córnea sobrejacente contém células com núcleo retido (paraceratose), um padrão que reflete o aumento da renovação epidérmica.

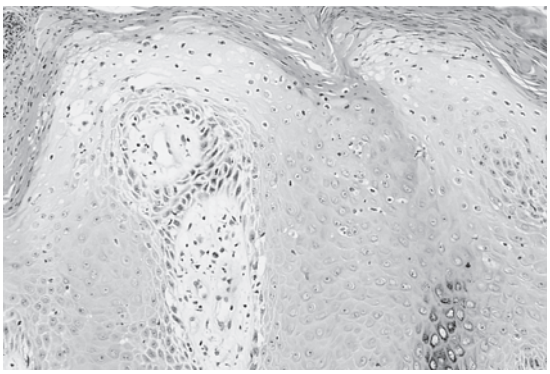


***Fig. 8.10*** Na placa psoriática com grande ampliação, capilares dilatados são evidentes nas áreas edematosas da derme superficial.

tortuosidade e aumento da permeabilidade dos capilares na superfície da derme (Fig. 8.10). As alterações vasculares contribuem para o eritema brilhante observado na clínica. Essas alterações são mais pronunciadas nas margens progressivas das placas psoriáticas.

Após anos de estudos, um grande número de anormalidades imunológicas tem sido documentado na pele psoriática, porém ainda não foi estabelecida a seqüência de eventos que resulta na hiperproliferação epidérmica. A associação entre a psoríase e moléculas específicas de MHC classe I implica os linfócitos CD8, porque a proteína e o antígeno do complexo MHC classe I foram estabelecidos como os ligantes do receptor da célula T das células CD8 (ver também Cap. 3). Também foi relatada a superexpressão de um grande número de citocinas. A superexpressão da interleucina 2 (IL-2) é uma aberração comum, senão fundamental, refletida pela observação de que o tratamento sistêmico com a IL-2 para as doenças malignas metastáticas pode precipitar graves exacerbações da psoríase em indivíduos predispostos.

## Manifestações clínicas

As características fundamentais das placas psoriáticas incluem a clara definição das margens, o eritema brilhoso e as escamas esbranquiçadas ou prateadas não-confluentes. As lesões podem ocorrer em qualquer lugar, porém o couro cabeludo, as

***Quadro 8.2*** Fatores que induzem ou agravam a psoríase

**Fatores físicos**
- Trauma (chamado fenômeno Koebner)
  - Abrasões
  - Contusões
  - Lacerações
  - Queimaduras
  - Queimadura solar[1]
  - Picadas
  - Incisões cirúrgicas
- Tempo frio

**Infecções**
- Bronquite viral
- Faringite estreptocócica
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

**Medicamentos ou fatores relacionados com medicamentos**
- Agentes antimaláricos
- Lítio
- Agentes bloqueadores β-adrenérgicos
- Retirada dos corticosteróides

[1] A luz ultravioleta (UV) em doses moderadas inibe as psoríases e tem sido utilizada como terapia eficiente por décadas. A UV só aumenta a psoríase quando apresentada em doses tóxicas (queimadura solar).

superfícies extensoras das extremidades e as superfícies flexoras são geralmente envolvidas. A psoríase afeta comumente o leito e a matriz ungueais, produzindo unhas distróficas escavadas ou nitidamente espessadas. As superfícies mucosas são poupadas.

A única manifestação extracutânea da psoríase é a artrite psoriática, uma artrite deformante, assimétrica e oligoarticular que pode acometer pequenas ou grandes articulações. As articulações interfalangeanas distais dos dedos das mãos e dos pés estão caracteristicamente envolvidas. A artrite psoriática é classificada como uma das espondiloartropatias soronegativas, distinguível da artrite reumatóide pela ausência de auto-anticorpos circulantes (os chamados fatores reumatóides) ou de imunocomplexos circulantes e pela associação aos alelos específicos MHC classe I, incluindo o HLA-B27.

Existem diversas variantes da psoríase, todas elas histopatologicamente semelhantes, porém se diferenciando significativamente no que se refere à distribuição clínica (Quadro 8.3).

### AUTO-AVALIAÇÃO

6. *Que evidência corrobora uma função genética no desenvolvimento da psoríase? Uma função ambiental?*
7. *Que tipos celulares hiperproliferam na psoríase?*
8. *Que defeitos celulares têm sido identificados na psoríase?*

## DERMATITE DE INTERFACE: LÍQUEN PLANO

### Apresentação clínica

O líquen plano é uma erupção pruriginosa característica que habitualmente se apresenta com numerosas pápulas pequenas. As lesões individuais apresentam bordas anguladas, topos planos e coloração violácea, atributos que formam a base de sua descrição aliterativa como pápulas arroxeadas poligonais e pruriginosas (Fig. 8.11). Ocasionalmente, as pápulas individuais do líquen plano se juntam para formar placas maiores. Minúsculas estrias esbranquiçadas, claramente visíveis a olho nu e conhecidas como estrias de Wickham, são caracteristicamente encontradas na superfície das lesões.

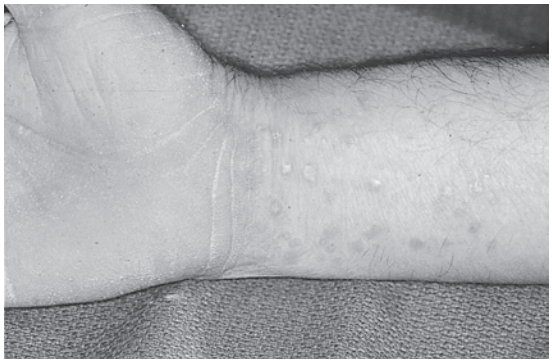


***Fig. 8.11*** Pápulas poligonais pruriginosas de topo aplainado do líquen plano são presentes na localização comum, a superfície flexora do punho.

### Epidemiologia e etiologia

O líquen plano geralmente se desenvolve na fase adulta e afeta as mulheres de forma ligeiramente mais intensa do que os homens. Embora os fatores que desencadeiam o líquen plano permaneçam obscuros em vários pacientes, está claro que o exantema representa uma reação imunocelular que direta ou indiretamente lesa os ceratinócitos basais da epiderme. As observações que sugerem um mecanismo imunocelular incluem a ocorrência de erupções semelhantes ao líquen plano como uma manifestação da doença enxerto-*versus*-hospedeiro após o transplante de medula óssea e o desenvolvimento de uma erupção semelhante ao líquen plano em ratos, após a injeção de células T auto-reativas sensibilizadas. Embora a maioria dos casos de líquen plano seja idiopática, os medicamentos são uma causa estabelecida do líquen plano ou de reações semelhantes ao líquen plano. Os sais de ouro e os agentes antimaláricos são os medicamentos mais fortemente ligados ao desenvolvimento de erupções liquenóides, porém uma longa lista de outros agentes tem sido acumulada (Quadro 8.4).

***Quadro 8.3*** Variantes da psoríase

| Variante | Achados cutâneos e distribuição | Outras características |
|---|---|---|
| Psoríase em placa (psoríase vulgar) | Grandes placas fixas com escamas proeminentes, comumente envolvendo o couro cabeludo e superfícies de extensão das extremidades | |
| Psoríase em gota | Pápula escamativa ou pequenas placas, habitualmente entre 0,5 a 1,5 cm de diâmetro, distribuídas sobre o tronco e as extremidades proximais | Lesões freqüentemente induzidas ou exacerbadas pela faringite estreptocócica |
| Psoríase eritrodérmica | Placas eritematosas generalizadas acometendo a face, o tronco e as extremidades, somente com leve escamação | |
| Psoríase pustular, generalizada | Erupção generalizada de pústulas estéreis envolvendo a pele eritematosa do tronco e das extremidades, freqüentemente poupando a face | Associada à febre; pode ocorrer na gravidez |
| Psoríase pustular, localizada | Placas eritematosas escamativas, salpicadas com pústulas, envolvendo as palmas, as solas e as unhas | |
| Psoríase inversa | Placas eritematosas levemente escamadas acometendo as regiões axilares e inguinais, poupando as áreas habitualmente acometidas na doença em placa | |

***Quadro 8.4*** Medicamentos que induzem reações liquenóides (semelhante ao líquen plano)

**Sais de ouro terapêutico**
**Agentes antimaláricos**
- Quinacrina
- Quinadina
- Quinina
- Cloroquina

**Penicilamina**
**Diurético tiazídico**
**Agentes betabloqueadores**
**Antibióticos**
- Tetraciclina
- Estreptomicina
- Dapsone
- Isoniazida

**Anticonvulsivantes**
- Carbamazepina
- Fenitoína

**Medicamentos antiinflamatórios não-esteróides**

## Histopatologia e patogenia

O líquen plano é uma dermatite liquenóide de interface, um tipo de doença cutânea inflamatória no qual um denso infiltrado de linfócitos ocupa a derme papilar e a derme superficial, imediatamente subjacente à epiderme, em associação com a vacuolização da epiderme inferior (Fig. 8.12). O infiltrado da derme papilar é predominantemente, senão totalmente, composto de linfócitos T. Algumas das células T também são localizadas no interior da epiderme, onde são encontrados os ceratinócitos vacuolados lesados adjacentes. Densos glóbulos eosinofílicos (rosa), conhecidos como **corpos colóides,** também são identificáveis no interior da epiderme e do infiltrado (Fig. 8.13). Os corpos coloidais representam ceratinócitos anucleados condensados que sucumbiram à reação inflamatória. Embora os ceratinócitos suportem o impacto do ataque dos linfócitos, os melanócitos podem ser coincidentemente destruídos na reação, como "espectadores inocentes". A melanina livre é liberada à medida que os melanócitos são lesados e o pigmento é fagocitado pelos macrófagos da derme conhecidos como melanófagos.

Nas lesões incipientes do líquen plano, predominam os linfócitos T auxiliares CD4 e algumas dessas células têm sido observadas nas proximidades dos macrófagos e das células de Langerhans (ver também Cap. 3). Em contraste, as células T citotóxicas CD8 compreendem a maior parte do infiltrado nas lesões maduras. Acredita-se que essa mudança na composição das células T infiltrantes seja um reflexo dos aspectos aferente e eferente do desenvolvimento da lesão. Na fase aferente, os antígenos causadores são processados e apresentados às células T auxiliares, provavelmente no contexto de determinantes HLA específicos. Então, os linfócitos CD4 estimulados elaboram citocinas específicas que levam ao recrutamento dos linfócitos citotóxicos. Acredita-se que então a citotoxicidade imunocelular e citocinas, como a interferona-γ e o fator de necrose tumoral (TNF), contribuem para a vacuolização e a necrose dos ceratinócitos, como um evento secundário.

A aparência clínica das lesões do líquen plano reflete várias alterações sincrônicas na pele. A densa disposição de linfócitos na derme superficial responde pela aparência elevada, com topo plano, de cada pápula ou placa. A reação inflamatória crônica induz o aumento da camada córnea da epiderme (hiperceratose), que contribui para a coloração esbranquiçada na superfície, percebida como as estrias de Wickham. Embora os vários melanófagos que se acumulam na derme papilar alberguem um pigmento preto-amarronzado, o fato de as células pigmentadas estarem embebidas em uma matriz coloidal como a pele permite uma extensa difusão da luz, em um fenômeno conhecido como efeito Tyndall. Portanto, o olho humano interpreta uma lesão do líquen plano como sombreada ou violácea, apesar do fato de o pigmento que serve como base para a coloração ser a melanina.

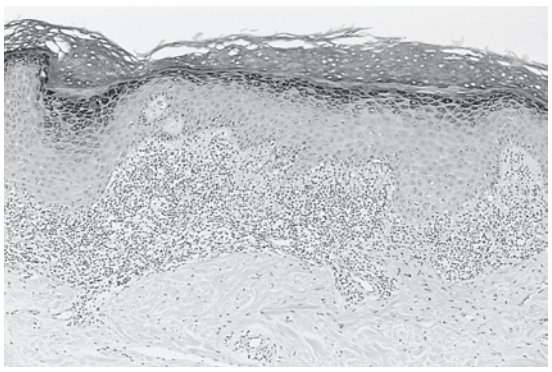


***Fig. 8.12*** Características histopatológicas do líquen plano em pequena ampliação. Existe um infiltrado linfocitário em faixa que invade a junção derme-epiderme e alguns ceratinócitos adjacentes ao infiltrado demonstram vacuolização citoplasmática.

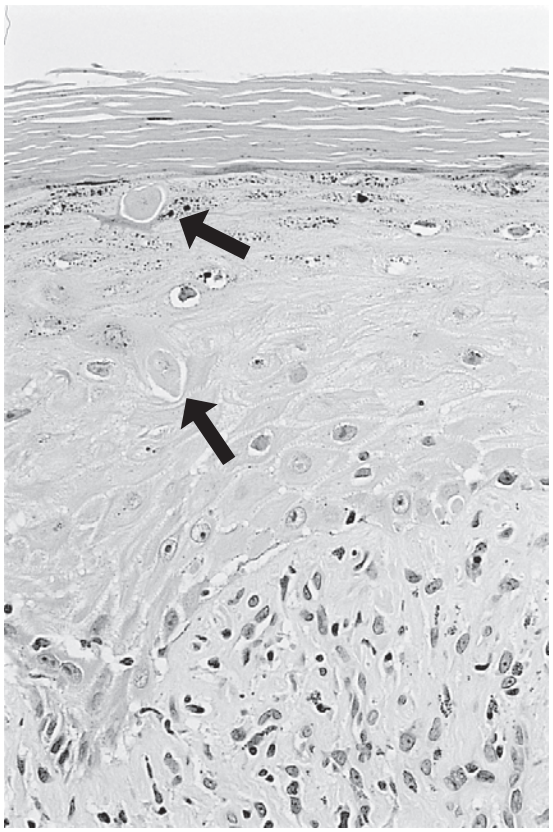


***Fig. 8.13*** Os ceratinócitos necróticos (chamados de corpos colóides) na lesão do líquen plano aparecem como glóbulos arredondados (seta) ao longo da junção derme-epiderme. Células necróticas também são evidentes na epiderme superior.

## Manifestações clínicas

O líquen plano afeta tanto a pele como as membranas mucosas. As pápulas são geralmente distribuídas bilateral e simetricamente. Os locais mais comumente acometidos incluem as superfícies flexoras das extremidades, a pele genital e as membranas mucosas. Raramente, o líquen plano pode acometer a mucosa dos órgãos internos, como o esôfago. As lesões cutâneas praticamente nunca são observadas nas palmas, nas solas e na face.

De forma geral, as variantes do líquen plano podem ser agrupadas em três categorias.

### A. Pápulas do Líquen Plano Dispostas em Uma Configuração Incomum

Nessas variantes, placas individuais típicas do líquen plano estão agrupadas em um padrão caracteristicamente maior. No líquen plano anelar, pequenas pápulas liquenóides se juntam para formar um anel maior. Também têm sido observados os padrões linear e zosteriforme do líquen plano. Quando ele se apresenta em uma configuração incomum, é provável que seja sub ou maldiagnosticado.

### B. Pápulas do Líquen Plano Dispostas em Locais Distintos

Embora a maioria dos líquens planos seja disseminada, às vezes as pápulas estão restritas a um local específico do corpo, como a boca (líquen plano oral) ou a genitália. Praticamente 25% dos pacientes com líquen plano apresentam a doença limitada às membranas mucosas.

### C. Pápulas do Líquen Plano com Aparências Clínicas Incomuns

Alguns exemplos de líquen plano resistem ao reconhecimento clínico porque as aparências das lesões individuais são atípicas. Podem ser observadas lesões erosivas, vesiculobolhosoas, atróficas e hipertróficas. No **líquen plano erosivo**, a reação de interface que se direciona contra a epiderme é tão intensa que toda a epiderme se torna necrótica e as ulcerações se instalam. A entidade muito semelhante chamada **líquen plano vesiculobolhosoo** também é caracterizada por uma intensa reação de interface que produz a necrose de uma ampla área da zona de junção da epiderme. Como resultado da necrose da camada basal, a epiderme se destaca de suas ligações à derme e uma bolha se desenvolve. No **líquen plano atrófico**, a taxa de destruição dos ceratinócitos pela reação de interface liquenóide supera a taxa de regeneração epidérmica e, como resultado, a epiderme se torna adelgaçada. Em contraste, no **líquen plano hipertrófico**, a taxa de regeneração epidérmica, desencadeada pela reação de interface, excede a taxa de destruição e se desenvolvem lesões espessas, verrucosas e hiperceratóticas. Todas essas variantes são histopatologicamente semelhantes, com exceção dos locais das ulcerações observadas no líquen plano erosivo.

### AUTO-AVALIAÇÃO

9. *Que células cutâneas são lesadas pelas reações imunocelulares no líquen plano?*
10. *Que medicamentos têm sido mais comumente implicados nas erupções liqueniformes?*
11. *Que alterações sincrônicas na pele são refletidas na aparência clínica do líquen plano?*

# DERMATITE DE INTERFACE: ERITEMA MULTIFORME

## Apresentação clínica

O eritema multiforme é uma erupção cutânea aguda que se apresenta com um amplo espectro de gravidade clínica. A erupção é comumente leve e autolimitada, porém as crises repetitivas ou generalizadas podem ser incapacitantes ou mesmo ameaçadoras da vida. Como o nome implica, uma variação na morfologia da lesão pode ser observada, porém a maioria dos pacientes se apresenta com um padrão monomorfo em cada ataque. A lesão prototípica é uma mácula avermelhada ou uma fina pápula que se expande centrifugamente e desenvolve um centro escurecido ou necrótico, criando o padrão semelhante a um alvo (Fig. 8.14).

## Epidemiologia e etiologia

O eritema multiforme é uma doença incomum de pele, porém característica, que afeta os homens e as mulheres em números praticamente semelhantes. O pico de incidência encontra-se entre a segunda e a quarta décadas de vida e o aparecimento durante a lactência ou a primeira infância é uma raridade. Da mesma forma que o líquen plano, o eritema multiforme representa uma reação imunocelular que resulta na necrose dos ceratinócitos da epiderme. A infecção viral pelo *Herpes simples* e as reações medicamentosas têm sido estabelecidas como as causas mais comuns do eritema multiforme. As demais causas são idiopáticas.



***Fig. 8.14*** Uma lesão em alvo – um padrão característico observado no eritema multiforme – consiste em uma pápula ou placa com uma zona central de necrose epidérmica envolvida por um anel de eritema. (Reproduzido, com autorização, de Jordon RE [editor]: *Immunologic Diseases of the Skin.* Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1991, McGraw-Hill, Inc.)

## Histopatologia e patogenia

O eritema multiforme é uma forma prototípica de dermatite de interface vacuolar. Em contraste com o líquen plano, que tipicamente se apresenta com um espesso e escuro infiltrado liquenóide no interior da derme superficial, no eritema multiforme o infiltrado inflamatório é disperso. Portanto, os ceratinócitos vacuolados que estão amplamente distribuídos no interior da camada basal da epiderme são evidentes no contexto de um infiltrado disperso, e os ceratinócitos lesados servem de base para o nome desse padrão de doença inflamatória.

No eritema multiforme o infiltrado da derme é composto por uma mistura de linfócitos T CD4 e CD8. As células CD8 citotóxicas também são encontradas no interior da epiderme, na proximidade dos ceratinócitos vacuolados e necróticos. Os ceratinócitos mortos no curso da reação inflamatória se tornam anucleados e se manifestam microscopicamente como corpos eosinofílicos arredondados e densos, semelhantes aos corpos colóides do líquen plano (Fig. 8.15).

Embora o líquen plano e o eritema multiforme sejam clínica, microscópica e etiologicamente distintos, ambos parecem compartilhar uma via patogênica comum na qual agentes estimuladores específicos recrutam linfócitos efetores no interior da epiderme e da derme papilar. Após esse recrutamento, os ceratinócitos são lesados e mortos pelas influências negativas combinadas dos citotóxicos e das citocinas, como a interferona-γ e o TNF.

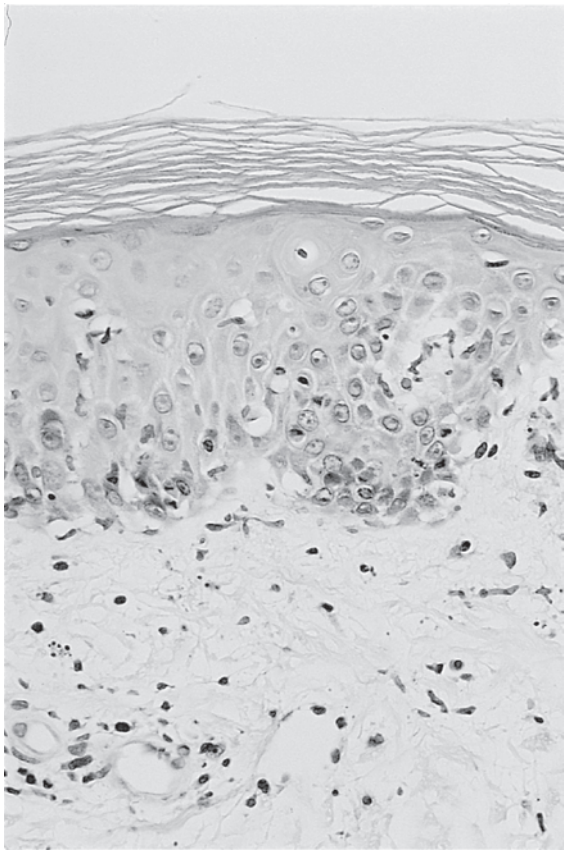


***Fig. 8.15*** Características histopatológicas de eritema multiforme, um tipo de dermatite vacuolar de interface. Existe uma infiltração discreta de linfócitos na proximidade da junção epiderme-derme, onde são evidentes ceratinócitos vacuolados e necróticos.

Vários casos do denominado eritema multiforme menor são desencadeados pela infecção viral pelo herpes simples. Há muito tem sido relatada uma relação entre o eritema multiforme e a infecção herpética, na documentação de lesões precedentes pelo herpes simples nos pacientes com eritema multiforme. A relação foi reforçada após o tratamento medicamentoso contra o herpes, na forma do aciclovir oral, que demonstrou suprimir o desenvolvimento das lesões do eritema multiforme em alguns indivíduos. Estudos moleculares substanciaram a relação através da confirmação da presença do DNA do herpes simples na pele das lesões pelo eritema multiforme. O DNA do herpesvírus também é demonstrado no interior dos linfócitos do sangue periférico e na pele lesada após a remissão, porém não na pele não-lesada. Esse achado sugere que o DNA viral é disseminado a partir da lesão primária para o sangue periférico e torna-se integrado à pele em alguns locais-alvo específicos. Então, os fragmentos genômicos herpéticos contribuem para o desenvolvimento de uma resposta efetora citotóxica no seu tecido-alvo escolhido, a pele.

A aparência clínica semelhante a um alvo, de várias lesões do eritema multiforme, reflete diferenças zonais na intensidade da reação inflamatória e seus efeitos deletérios. Na periferia de uma lesão do eritema multiforme, são observados apenas inflamação esparsa, edema leve e vacuolização discreta da epiderme, no halo eritematoso externo. Em contraste, os "olhos de boi" escurecidos geralmente demonstram vacuolização epidérmica pronunciada, com áreas de necrose praticamente completas da epiderme.

## Manifestações clínicas

O eritema multiforme é geralmente limitado à pele e às membranas mucosas. As lesões se desenvolvem rapidamente em grupos e estão inicialmente distribuídas sobre as superfícies das extremidades, ainda que a disseminação central em direção ao tronco e à face não seja incomum. Erosões e úlceras mucosas são vistas em aproximadamente 25% dos casos e a mucosite pode ser o único achado inicial da doença. Ainda que o eritema multiforme seja uma doença epitelial, também podem ocorrer sintomas constitucionais inespecíficos, como o mal-estar.

Embora o espectro do eritema multiforme exista como um *continuum*, um dado paciente é normalmente classificado como apresentando a doença em sua forma mais leve ou mais grave. A doença é então chamada de **eritema multiforme leve** quando há lesões disseminadas apenas sobre a pele ou quando as lesões cutâneas são observadas em associação a um limitado acometimento mucoso. Um diagnóstico de **eritema multiforme grave** se baseia na presença de um proeminente acometimento de pelo menos duas das seguintes regiões mucosas: oral, anogenital ou conjuntival. Vários exemplos de eritema multiforme grave também apresentam acometimento cutâneo grave e disseminado. O eritema multiforme grave abrange a **síndrome de Stevens-Johnson**, um termo que conota um profundo acometimento mucoso, com ou sem lesões cutâneas, assim como a **necrólise epidérmica tóxica**. Nessa última, que mais comumente representa uma reação idiossincrásica a medicamentos, uma vasta região da pele e da mucosa sofrem extensa necrose (Fig. 8.16), com formação secundária de vesículas. Patologicamente, a necrólise epidérmica tóxica é semelhante a uma queimadura grave, na qual a integridade da pele do paciente interrompe-se completamente, com um resultante aumento do risco de infecções e seqüelas metabólicas.



***Fig. 8.16*** A necrólise epidérmica tóxica é uma forma de eritema multiforme que em geral representa uma reação adversa a um medicamento. O eritema maculopalular generalizado do tronco e extremidades é seguido de extensa descamação, como ilustrado no dorso dessa paciente, resultante da necrose epidérmica. Os pacientes são freqüentemente internados em unidades de queimados para o cuidado agudo. (Reproduzido, com autorização, de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV [editores]: *Dermatology*. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1991, McGraw-Hill, Inc.)

### AUTO-AVALIAÇÃO

12. *Qual a lesão prototípica no eritema multiforme?*
13. *De que maneira o eritema multiforme se assemelha e de que maneira se diferencia do líquen plano?*
14. *Cite algumas complicações da necrólise epidérmica tóxica.*

## DERMATITES VESICULOBOLHOSAS: PENFIGÓIDE BOLHOSO

### Apresentação clínica

O penfigóide bolhoso é uma doença bolhosa na qual espaços preenchidos por líquido se desenvolvem no interior da pele eritematosa inflamada. As bolhas no penfigóide bolhoso se desenvolvem devido ao descolamento da epiderme da derme (vesiculação subepidérmica) como resultado de uma reação inflamatória específica direcionada para proteínas estruturais. O termo "penfigóide" reflete a semelhança clinica do penfigóide bolhoso ao pênfigo, uma outra forma de doença cutânea bolhosa, que é caracterizada pela vesiculação intra-epidérmica, em vez de subepidérmica. A distinção entre o penfigóide bolhoso e o pênfigo é muito importante, porque o penfigóide bolhoso apresenta um prognóstico mais favorável.

### Epidemiologia e etiologia

O penfigóide bolhoso é, em geral, uma doença do idoso. Existem raros relatos do penfigóide bolhoso em crianças e adultos jovens, porém, a ampla maioria dos pacientes está acima dos 60 anos de idade. Não existe predileção entre os sexos.

Há anos se sabe que imunoglobulinas e o complemento são depositados ao longo da junção derme-epidérmica no penfigóide bolhoso. Os anticorpos depositados são específicos para antígenos do interior da zona da membrana basal e, portanto, o penfigóide bolhoso representa uma forma de doença de pele auto-imune. Ainda não foram identificados os fatores específicos que induzem a produção dos auto-anticorpos.

### Histopatologia e patogenia

Microscopicamente, as biopsias obtidas a partir de lesões do penfigóide bolhoso plenamente desenvolvidas demonstram uma fenda subepidérmica contendo linfócitos, eosinófilos e neutrófilos, assim como material eosinofílico (rosa) que representa macromoléculas extravasadas, como a fibrina (Fig. 8.17). Também é evidente um infiltrado inflamatório de eosinófilos, neutrófilos e linfócitos na derme logo abaixo da fenda. Esses achados representam as conseqüências de uma reação inflamatória centrada na zona da membrana basal.

Compreensões acerca dessa reação podem ser obtidas pela microscopia com imunofluorescência direta, na qual anticorpos marcados com fluoreto de cromo, antiimunoglobulinaG (IgG), anti-IgM e anticomplemento são incubados na pele lesada. Utilizando-se um microscópio com luz ultravioleta para localizar o fluoreto de cromo, os anticorpos marcados que são específicos para a IgG e para o componente C3 do complemento são encontrados em uma distribuição linear ao longo da junção dermo-epidérmica (Fig. 8.18). A IgG circulante que se liga à zona da membrana basal da epiderme humana também é identificada nos pacientes com penfigóide bolhoso. Esses anticorpos são capazes de efetuar a fixação do complemento e sua patogenicidade tem sido confirmada pela injeção em animais de laboratório, nos quais os anticorpos ligam-se à zona de junção e induzem bolhas.

A caracterização do antígeno ligado por esses auto-anticorpos reconheceu uma proteína com 230-kDa no interior da lâmina lúcida. A proteína, conhecida como o "antígeno penfigóide bolhoso", tem sido reconhecida no complexo hemidesmossômico das células basais da epiderme (Fig. 8.6). Ainda não foram estabelecidos seus papéis estruturais ou funcionais exatos.

Baseados nesses achados, se acredita que a formação das bolhas comece com a ligação da IgG ao antígeno penfigóide bo-

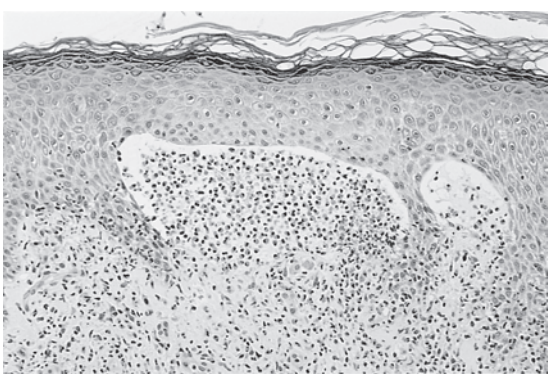


***Fig. 8.17*** Características histopatológicas do penfigóide bolhoso. Existe uma fenda subepidérmica que contém numerosos eosinófilos e linfócitos, e uma infiltração similar está presente na derme superficial. Ultra-estruturalmente, a separação se encontra no interior da lâmina lúcida da zona da membrana basal, ao nível do antígeno penfigóide bolhoso (ver Fig. 8.6).

lhoso, com a subseqüente ativação da clássica cascata do complemento (Cap. 3). Os fragmentos do complemento induzem a degranulação dos mastócitos e o ataque dos neutrófilos. A presença dos eosinófilos no infiltrado do penfigóide bolhoso é provavelmente um reflexo da desgranulação dos mastócitos, porque os grânulos dos mastócitos contêm fatores quimiotáxicos para os eosinófilos. Numerosas enzimas são liberadas pelos granulócitos e pelos mastócitos durante a reação, e se acredita que a digestão enzimática seja o principal mecanismo subjacente à separação da epiderme da derme. Também é possível que o antígeno penfigóide bolhoso exerça um papel estrutural vital que é comprometido pela ligação dos auto-anticorpos, levando à separação.

## Manifestações clínicas

Os pacientes com penfigóide bolhoso se apresentam com grandes bolhas tensas sobre uma base eritematosa (Fig. 8.19). As lesões estão mais comumente distribuídas sobre as extremidades e a parte inferior do tronco, porém as bolhas podem se desenvolver em qualquer local. A maioria dos pacientes sente um prurido considerável associado às bolhas, possivelmente desencadeado pelos vários eosinófilos presentes no infiltrado dérmico. As lesões da membrana mucosa ocorrem em até 33% dos pacientes e são habitualmente inócuas clinicamente, em contraste com as variantes do eritema multiforme.



***Fig. 8.19*** **Grandes bolhas tensas sobre bases eritematosas estão ditribuídas abaixo do tronco e nas extremidades proximais desse homem idoso com penfigóide bolhoso.** (Reproduzido, com autorização, de Jordon RE [editor]: *Immunologic Diseases of the Skin.* Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1991, McGraw-Hill, Inc.)

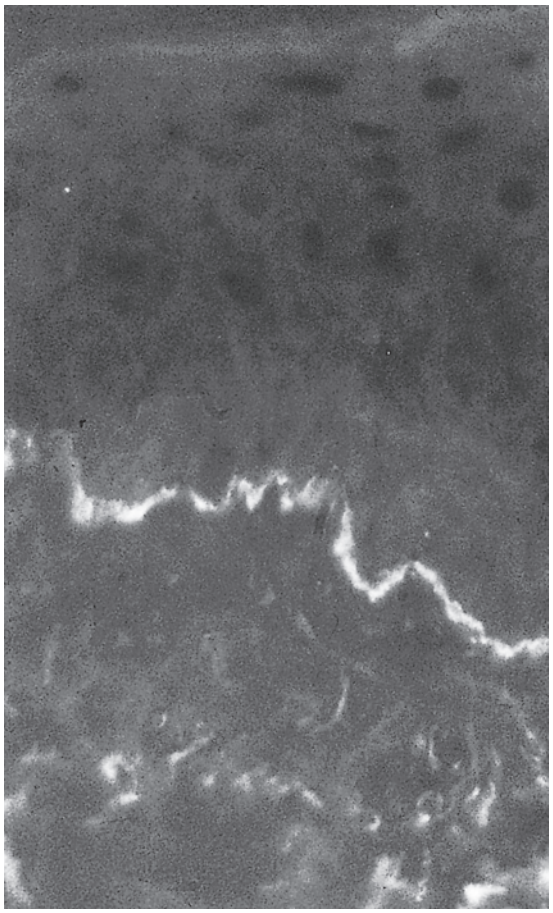


***Fig. 8.18*** **Achados de imunofluorescência direta na pele lesada de um paciente com penfigóide bolhoso. Quando os cortes corados pelo fluoreto de cromo são observados através de um microscópio com luz ultravioleta, torna-se evidente uma faixa linear brilhante, significando a deposição da imunoglobulina G ao longo da junção epiderme-derme.** (Reproduzido, com autorização, de Jordon RE [editor]: *Immunologic Diseases of the Skin.* Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright ©1991, McGraw-Hill, Inc.)

Alguns pacientes com penfigóide bolhoso se apresentam com comichões, placas eritematosas sem nenhuma bolha por um longo tempo, porém as bolhas se desenvolvem em algum momento na maioria dos pacientes. Esse padrão é denominado penfigóide bolhoso pré-eruptivo ou urticariforme. Os exames histopatológicos e por imunofluorescência das biopsias desses pacientes revelam a deposição juncional de auto-anticorpos e complemento, associada a um rico infiltrado eosinofílico, implicando que a reação inflamatória é idêntica àquela do penfigóide bolhoso convencional. Ainda não se conhece a explicação para o retardo no aparecimento das bolhas nesses pacientes.

O penfigóide bolhoso é uma doença que acomete apenas a pele e as membranas mucosas, nunca tendo sido documentado o acometimento sistêmico. Alguns pacientes com penfigóide bolhoso desenvolveram lesões cutâneas sincronicamente com o diagnóstico de doença maligna, porém cuidadosos estudos com caso-controle por idade não demonstraram um aumento da incidência do penfigóide bolhoso nos pacientes com câncer.

### AUTO-AVALIAÇÃO

**15.** *Qual a diferença entre o pênfigo e o penfigóide e por que essa diferenciação é importante?*

**16.** *Como a ligação da Ig ao antígeno penfigóide bolhoso causa as bolhas nas lesões do penfigóide bolhoso?*

**17.** *Existe uma conexão entre o penfigóide bolhoso e o câncer?*

# VASCULITE: VASCULITE LEUCOCITOCLÁSTICA

## Apresentação clínica

A vasculite leucocitoclástica é uma doença inflamatória que afeta os pequenos vasos sanguíneos da pele, que tipicamente se apresenta como uma erupção de pápulas avermelhadas ou violáceas, em um padrão conhecido como **púrpura palpável** (Fig. 8.20). As lesões se desenvolvem em crises, e as pápulas individuais persistem por alguns dias ou algumas semanas e, geralmente, duram menos que 1 mês. Embora cada lesão individual seja transitória, a duração da erupção pode variar de semanas a meses e, em casos excepcionais, as crises podem se desenvolver por um período de anos.

## Epidemiologia e etiologia

A vasculite leucocitoclástica pode desenvolver-se em qualquer idade e a incidência é igual em ambos os sexos. Os precipitantes mais comuns incluem as infecções e os medicamentos. As infecções bacterianas, micobacterianas e virais podem desencadear crises, porém as crises pós-estreptocócicas e as pós-estafilocócicas são as mais comuns.

Uma ampla variedade de medicamentos tem sido estabelecida como desencadeadora da vasculite leucocitoclástica, incluindo os antibióticos, os diuréticos tiazídicos e os antiinflamatórios não-esteróides. Entre os antibióticos, os derivados da penicilina são os principais ofensores.

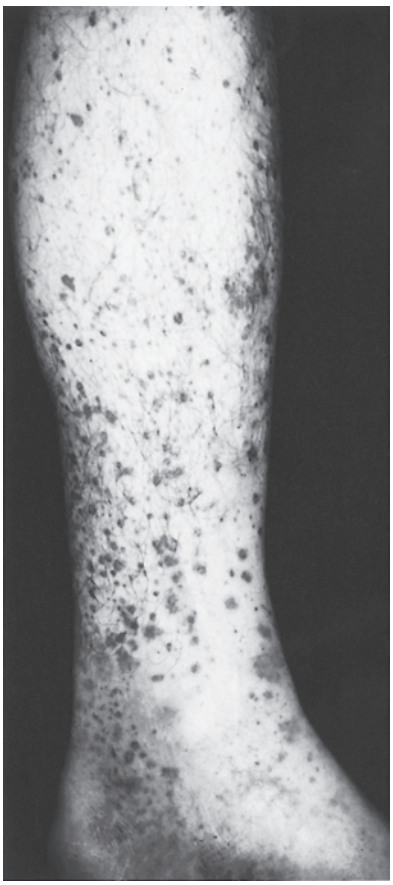


***Fig. 8.20*** Pápulas purpúreas estão dispersas nas extremidades inferiores na vasculite leucocitoclástica. (Reproduzido, com autorização, de Jordon RE [editor]: *Immunologic Diseases of the Skin*. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1991, McGraw-Hill, Inc.)

## Histopatologia e patogenia

O nome dessa doença carrega seus principais atributos clínicos, isto é, uma doença inflamatória acometendo os vasos sanguíneos em associação a um acúmulo de restos nucleares necróticos (leucocitoclástico). As etapas fundamentais que contribuem para esse padrão incluem o acúmulo de moléculas desencadeantes no interior das paredes dos pequenos vasos sanguíneos, a estimulação subseqüente da cascata do complemento com a elaboração de quimioatratores e a entrada dos neutrófilos com a liberação de enzimas oxidativas, resultando na destruição celular e na fragmentação nuclear.

As moléculas que desencadeiam a vasculite leucocitoclástica são imunocomplexos, consistindo em anticorpos ligados a antígenos externos que habitualmente são derivados de proteínas microbianas ou de medicamentos. Imunocomplexos circulantes têm sido documentados por ensaios laboratoriais dos soros dos pacientes com vasculite leucocitoclástica ativa e a presença de complexos circulantes também pode ser deduzida a partir do achado de baixos níveis de complemento durante as exacerbações das crises. Permanecem desconhecidos os fatores exatos que levam à deposição preferencial de imunocomplexos no interior dos pequenos vasos (vênulas), porém o fato de que as vênulas apresentam uma permeabilidade relativamente elevada associada a uma taxa de fluxo relativamente baixa é provavelmente contribuinte. Os complexos depositados são detectáveis nas paredes dos vasos por meio dos testes de imunofluorescência (Fig. 8.21).

Após serem capturados no tecido, os imunocomplexos ativam a cascata do complemento e a produção localizada de fragmentos quimiotáxicos (como o C5a), e resultam em moléculas vasoativas (Cap. 3). Os quimioatratores direcionam os neu-

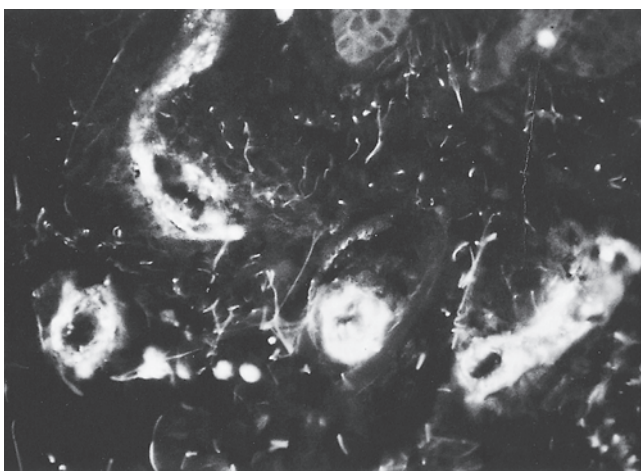


***Fig. 8.21*** A microscopia de imunofluorescência direta localiza o componente C3 do complemento no interior das paredes dos pequenos vasos cutâneos. Os fragmentos do complemento estão presentes depois da ativação da cascata do complemento por imunocomplexos. A deposição de imunoglobulina no interior das paredes dos vasos é detectada pelo mesmo método. (Reproduzido, com autorização, de Jordon RE [editor]: *Immunologic Diseases of the Skin*. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1991, McGraw-Hill, Inc.)

trófilos para fora do lúmen vascular e para dentro das paredes vasculares, onde a liberação de enzimas neutrofílicas acarreta a destruição dos imunocomplexos, dos neutrófilos e dos vasos. Microscopicamente essa fase é caracterizada por um infiltrado de neutrófilos, restos nucleares neutrofílicos e proteína (fibrina) na parede dos vasos, em um padrão que é histologicamente chamado "necrose fibrinóide" (Fig. 8.22). Por meio de toda a reação inflamatória, a integridade dos canais é progressivamente comprometida. À medida que se amplia o interstício celular, eritrócitos e fibrinas exsudam através da parede do vaso e penetram na derme circundante.

As lesões da vasculite leucocitoclástica são elevadas e papulares porque a pele lesada encontra-se alterada e expandida por um intenso infiltrado vasocêntrico contendo numerosos neutrófilos. A qualidade eritematosa ou purpúrea da vasculite leucocitoclástica é atribuída aos numerosos eritrócitos extravasados que se acumulam na derme da lesão plenamente desenvolvida. Nos pacientes com vasculite leucocitoclástica repetitiva ou persistente os restos de eritrócitos extravasados são metabolizados em hemossiderina que se acumula nos macrófagos (siderófagos) na camada profunda da derme. A hemossiderina dérmica pode contribuir para a aparência clínica escura, violácea, clinicamente semelhante, porém patologicamente distinta, das alterações pigmentares observadas no líquen plano. Após a remissão da erupção a hiperpigmentação desaparece lentamente durante um período de semanas a meses, à medida que a hemossiderina é reabsorvida.

### Manifestações clínicas

As lesões da vasculite leucocitoclástica podem se desenvolver em qualquer lugar, porém estão habitualmente distribuídas sobre as extremidades inferiores ou em áreas contíguas. Embora as lesões purpúreas formem o padrão clínico mais comum, vários outros padrões morfológicos podem se desenvolver, incluindo as vesículas pustulares, as pápulas necróticas e as úlceras. Esses padrões geralmente refletem alterações isquêmicas secundárias que são superpostas sobre as pápulas vasculíticas primárias. As vesículas pustulares se desenvolvem após a necrose isquêmica da epiderme ter resultado na separação subepidérmica ou após a intensa acumulação de neutrófilos na derme, secundária à deposição de imunocomplexos. As pápulas necróticas, as escaras e as úlceras são lesões terminais que se desenvolvem após a necrose total da epiderme e da derme superficial. Em essência, essas lesões representam os infartos da vasculite.

A vasculite leucocitoclástica não é meramente uma dermatite, mas geralmente faz parte de uma vasculite sistêmica acometendo os pequenos vasos. Nesses casos, a erupção vascular é acompanhada por artralgias, mialgias e mal-estar. As artralgias e as mialgias são provavelmente atribuíveis às alterações vasculíticas nos pequenos vasos das cápsulas articulares e dos tecidos moles. Também podem ocorrer os acometimentos vasculíticos dos rins, do fígado e do trato GI. Tais acometimentos de sistemas orgânicos abdominais geralmente se apresentam clinicamente como dor abdominal. Estudos laboratoriais são importantes para se avaliar possível insuficiência renal ou hepática.

### AUTO-AVALIAÇÃO

**18.** *Por que as lesões da vasculite leucocitoclástica são papulares?*

**19.** *Quais são os desencadeantes mais comuns da vasculite leucocitoclástica?*

**20.** *Quando a vasculite leucocitoclástica faz parte de uma vasculite sistêmica, quais sintomas adicionais são tipicamente observados?*

## DERMATITE ESPONGIOSA: DERMATITE ALÉRGICA DE CONTATO

### Apresentação clínica

A dermatite alérgica de contato é uma erupção, habitualmente pruriginosa, causada por uma reação imunológica específica a uma substância que tenha tocado na pele. A fase aguda é caracterizada por pápulas eritematosas, vesículas e bolhas, restritas à área do contato principal com o "alergênio" (Fig. 8.23). Geralmente as bolhas se rompem e resultam em transudato e na formação de uma crosta amarelada.

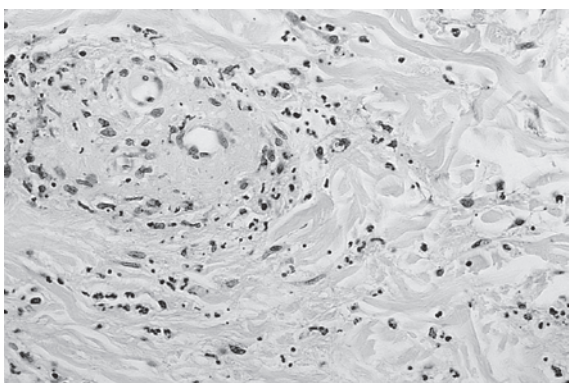


***Fig. 8.22*** Características histopatológicas da vasculite leucocitoclástica, uma forma de vasculite de pequenos vasos. Neutrófilos, restos nucleares neutrofílicos e depósitos protéicos amorfos estão presentes no interior da parede expandida da vênula cutânea.

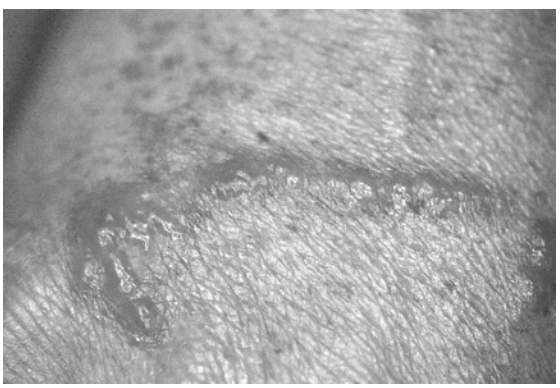


***Fig. 8.23*** Dermatite alérgica de contato resultante do veneno da hera. Vesículas confluentes, lineares e eruptivas com eritema circundante. (Reproduzido, com autorização, de Hurwitz RM, Hood AF: *Pathology of the Skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation*. Appleton & Lange, 1998.)

## Epidemiologia e etiologia

Dados confiáveis sobre a dermatite alérgica de contato são impossíveis de ser obtidos, devido ao amplo número de pessoas afetadas, incluindo aquelas com a forma leve da doença que não procuram os cuidados médicos. Entretanto, estima-se que a doença dispenda milhões anualmente em custos médicos diretos relacionados com o trabalho e à perda da produtividade.

Os fatores que determinam quais indivíduos irão reagir a quais substâncias não são conhecidos, embora se acredite que tipos de HLA exerçam um papel. Alguns modelos animais da dermatite alérgica de contato demonstraram padrões de hereditariedade autossômica.

## Histopatologia e patogenia

Conforme o termo "dermatite espongiosa" implica, a espongiose é a característica patológica dessa categoria de doença de pele. O termo "espongiose" se refere ao edema da epiderme, que separa os ceratinócitos uns dos outros. Microscopicamente, o edema torna visível as "espinhas" ou desmossomos, normalmente invisíveis, que interconectam os ceratinócitos (Figs. 8.7 e 8.24). A espongiose pode ser claramente observada ao microscópio ou tão intensa que pode ser observada clinicamente na forma de uma bolha. A dermatite espongiótica é acompanhada por uma quantidade variável de inflamação perivascular que pode estar distribuída em torno do plexo vascular superficial, ou dos plexos vasculares superficial e profundo, ou perivascular e intersticial (Fig. 8.25). O infiltrado é tipicamente composto por linfócitos, mas os eosinófilos geralmente estão simultaneamente presentes em número significativo na dermatite espongiótica.

A série de eventos que levam ao desenvolvimento da dermatite alérgica de contato tem sido e continua sendo intensivamente estudada, porque o mecanismo do desenvolvimento da hipersensibilidade de contato na pele é análogo à rejeição imunocelular de órgãos usados em transplantes. As reações de hipersensibilidade tipo retardadas (tipo IV), consistem em duas fases: indução (sensibilização) e desencadeamento. Na fase de indução, o alergênio que tenha entrado em contato com um indivíduo que é virgem àquele alergênio, liga-se a uma proteína endógena e a altera, de modo a fazê-la parecer estranha. Esse complexo proteína-alergênio é então interceptado por células de defesa do sistema imunológico na pele: as células de Langerhans. Essas são células dendríticas derivadas da medula óssea que residem na epiderme e formam uma rede na interface entre o sistema imune e o meio-ambiente. Elas englobam o complexo, degradam-no parcialmente ("processam"), migram para os linfonodos e apresentam os fragmentos antigênicos sobre a superfície celular, em associação a uma molécula MHC-II. As células de Langerhans, com os complexos antígeno-MHC-II na superfície, contactam as células T virgens que possuem receptores de células T que reconhecem especificamente o complexo antígeno-MHC-II. A ligação dos receptores da célula T ao complexo antígeno-MHC-II no contexto de importantes moléculas coestimuladoras sobre a superfície das células de Langerhans, estimula a expansão clonal das células T reativas. Esse processo evolui durante um período de alguns dias. Caso a exposição ao alergênio seja transitória, a primeira exposição geralmente não resulta em uma reação naquele local. Entretanto, um contingente de células T de memória "armadas e prontas" encontra-se agora policiando a pele, esperando que o alergênio reapareça. Diz-se que o indivíduo está sensibilizado.

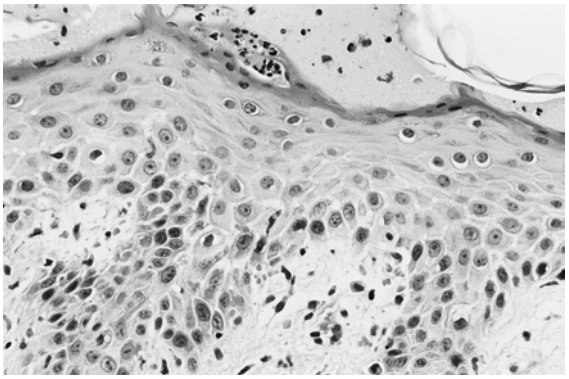


***Fig. 8.24*** Dermatite alérgica de contato. O edema intercelular produziu as "espinhas" (desmossomos) entre os ceratinócitos visíveis.

A fase de desencadeamento se inicia na medida em que o indivíduo sensibilizado encontra o antígeno novamente. As células T de memória da primeira exposição estavam policiando a pele constantemente. As células de Langerhans novamente "processam" o antígeno e migram para os linfonodos, porém a apresentação e a proliferação das células T também ocorrem no local do contato com o alergênio. As células T inespecíficas vizinhas são recrutadas e estimuladas por citocinas inflamatórias liberadas pelas células T especificamente reativas, e se estabelece uma alça de amplificação, desencadeando a dermatite clinicamente reconhecível. Essa complexa série de eventos leva tempo para se desenvolver, resultando em um atraso de 24 a 48 h entre a exposição e a erupção. Vários indivíduos já experimentaram esse atraso em sua própria experiência com os venenos da hera ou do carvalho. O aparecimento desses distúrbios nunca ocorre até que a operação tenha sido completada ou esteja em andamento, mas somente depois de 1 ou 2 dias.

A hipersensibilidade tipo tardio serve à necessidade de defesa do organismo contra invasores nocivos como os vírus; as células T de resposta reconhecem as células infectadas pelos vírus e as mata seletivamente. O desenvolvimento da alergia de contato representa uma anomalia desse mecanismo protetor e o alergênio provoca um ataque relativamente não-seletivo das células T que lesa a epiderme e resulta histopatologicamente na dermatite espongiótica e clinicamente em uma erupção eritematobolhosa e pruriginosa

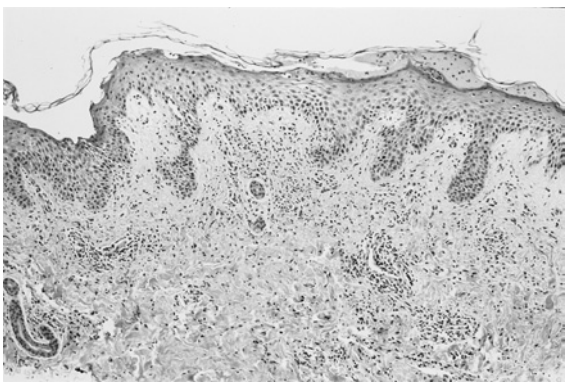


***Fig. 8.25*** Características histopatológicas das dermatites alérgicas de contato, um tipo de dermatite espongiótica aguda. Existe um infiltrado perivascular e intersticial de células inflamatórias. A palidez da derme papilar se deve ao edema. Observe a escama-crosta serosa e as células inflamatórias recobrindo a epiderme.

## Manifestações clínicas

Poucas doenças de pele são tão bem estabelecidas no vocabulário popular, como os venenos de hera e de carvalho, que estão entre as causas mais comuns de dermatites alérgicas de contato. Para aqueles que sofreram exposição intensa aos desastrosos venenos da hera ou do carvalho (também chamado de dermatite *Rhus*, depois do gênero da planta envolvida), os aspectos salientes da erupção são bem conhecidos, se manifestam como uma erupção extremamente pruriginosa nas áreas da pele expostas diretamente às folhas da planta alergênica. A erupção consiste em pápulas eritematosas, papulovesículas, vesículas ou bolhas, freqüentemente em um padrão linear, onde a folha ofensiva foi passada na pele. Faixas lineares, embora características, nem sempre são percebidas porque a erupção assumirá a forma da exposição: uma mão coberta de substância causadora de alergia que toca a face poderá resultar em uma erupção em configuração não-linear.

Uma falsa idéia comum em relação à dermatite *Rhus* é que o fluido que vem das bolhas estouradas (ou até mesmo tocando as bolhas) faria com que a erupção se espalhasse. Na verdade, uma vez que a erupção tenha se desenvolvido, o alergênio está irreversivelmente ligado a outras proteínas ou foi tão desintegrado que não pode ser transferido para outros locais. A aparente difusão de uma erupção para outros locais pode ser justificada por vários possíveis cenários. Primeiro, o alergênio *Rhus* é tremendamente estável e pode persistir em roupas não-lavadas e continuar capaz de induzir a dermatite alérgica de contato por mais de 1 ano. O contato inadivertido com roupas contaminadas ou outras superfícies pode induzir a novas áreas de dermatite que freqüentemente se acredita representar o espalhamento e não um contato adicional. (Lavar a pele com água e sabão logo após o contato com seiva ofensiva geralmente aborta o desenvolvimento da erupção). Segundo, a intensa dermatite alérgica de contato pode induzir a uma erupção na pele que nunca foi contatada pelo alergênio. Esse fenômeno precariamente entendido é denominado "auto-sensibilização". A erupção de auto-sensibilização consiste em pápulas eritematosas ou papulovesículas que são geralmente limitadas às mãos e aos pés, mas podem ser generalizadas. O padrão das lesões individuais não é linear ou geométrico, como é no local de origem da dermatite alérgica de contato.

De maneira significativa, a *Rhus* é uma das causas de dermatite alérgica de contato. O número da lista de antígenos conhecidos chega a milhares, e existem incontáveis maneiras para essas substâncias entrarem em contato com a pele. Geralmente, um padrão geométrico não-natural de erupção é a pista para uma doença "de fora para dentro", causada por um contactante. De maneira significativa, uma erupção de contato não se desenvolve imediatamente após o contato, mas após 24 a 48 h. Algumas vezes isto torna difícil a identificação do agente ofensor na medida em que a conexão entre a exposição e a erupção é obscurecida pelo tempo de retardo. O teste de emplastos é uma técnica clínica útil para auxiliar na determinação precisa de uma causa possível quando se suspeita que um contactante desconhecido seja a origem de uma erupção persistente ou recorrente. No teste de emplastos, um mostruário de pequenas quantidades de antígenos padronizados são aplicados em uma fileira na pele não afetada (tipicamente nas costas) e deixado no local por 48 h. Então os emplastos são removidos e a pele é inspecionada para o desenvolvimento de eritema ou vesiculação; aonde a reação estiver presente, a substância que induziu a reação é notada. Leituras são feitas novamente em 96 h para detectar reações de retardo longo. Para ser útil clinicamente, o teste de emplastos para reações positivas deve ser correlacionado com a forma da erupção original e com o contexto clínico global.

### AUTO-AVALIAÇÃO

*21. O que é espongiose?*

*22. Quais são as duas fases de desenvolvimento do contato alérgico intenso? Quais os passos envolvidos em cada uma delas?*

*23. Qual a função do teste de emplastos em pacientes com suspeita de dermatite alérgica de contato?*

# PANICULITE: ERITEMA NODOSO

## Apresentação clínica

A paniculite é um processo inflamatório que ocorre na gordura subcutânea. O eritema nodoso é a forma mais comum da paniculite, apresentando-se na maior parte das vezes com nódulos vermelhos sensíveis na parte ântero-inferior das pernas (Fig. 8.26). O número de lesões é variável, mas tipicamente uma dúzia ou mais de lesões podem estar presentes no início.



***Fig. 8.26*** Eritema nodoso na parte inferior das pernas de uma mulher. As lesões são placas e nódulos firmes, dolorosos, vermelhos ou vermelho-pardacentos. As bordas das lesões são indistinguíveis. (Reproduzido, com autorização, de Hurwitz RM, Hood AF: *Pathology of the Skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation*. Appleton & Lange. Copyright © 1998, McGraw-Hill, Inc.)

Em razão do infiltrado, na paniculite, ocorrer profundamente na pele, freqüentemente as lesões individuais não são demarcáveis. Febre e sintomas constitucionais – em particular artralgias – podem acompanhar o aparecimento do eritema nodoso. A duração da erupção é tipicamente de poucas semanas ou poucos meses.

## Epidemiologia e etiologia

O eritema nodoso é uma condição comum, embora dados precisos acerca da sua prevalência não estejam disponíveis. As mulheres parecem especialmente suscetíveis ao seu desenvolvimento, e existe uma predominância de 3:1 entre os sexos feminino e masculino em adultos. Isto não é verdade nos casos infantis, nos quais meninos e meninas são equitativamente afetados. O eritema nodoso representa uma via final comum da inflamação que pode se desenvolver em resposta a qualquer uma entre várias causas gerais, incluindo infecções, medicações, hormônios (incluindo gravidez), e doenças inflamatórias. A faringite estreptocócica, fármacos contendo sulfonamida, contraceptivos orais contendo estrogênio e doenças inflamatórias do intestino são reconhecidos como indutores do distúrbio.

## Histopatologia e patogenia

A paniculite pode ser separada em duas amplas categorias baseadas na distribuição da inflamação: paniculite predominantemente septal e paniculite predominantemente lobular (Fig. 8.7). Os septos são as divisões fibrosas entre os compartimentos de gordura e contêm os feixes neurovasculares. Os lóbulos são conglomerados de adipócitos demarcados pelos septos. O modificador "predominantemente" dá a entender que o processo inflamatório não é gravemente limitado a apenas um compartimento, mas, na verdade, irá freqüentemente se espalhar de um para outro. Um importante passo na realização de um diagnóstico histopatológico específico é a decisão sobre onde se localiza predominantemente a resposta inflamatória.

No caso do eritema nodoso, a resposta inflamatória ocorre no compartimento septal e consiste em linfócitos, histiócitos e granulócitos (neutrófilos e eosinófilos) (Fig. 8.27). Os histiócitos multinucleados no interior dos septos são uma descoberta de valor diagnóstico considerável (Fig. 8.28). Os septos estão espessados e podem se tornar fibróticos, dependendo da densidade da infiltração e da duração da reação. No eritema nodoso, embora o infiltrado esteja amplamente limitado aos septos subcutâneos, comumente existe um elemento de necrose gordurosa nas extremidades dos lóbulos subcutâneos. A evidência de necrose gordurosa pode ser observada na forma de um infiltrado de macrófagos espumosos (carregados de lipídios) na periferia dos lóbulos subcutâneos ou na forma de pequenas fendas estreladas no interior dos macrófagos multinucleados, indicando um elemento da necrose gordurosa lipomembranosa.

A hipótese preferida acerca do mecanismo de desenvolvimento do eritema nodoso é aquela da reação de hipersensibilidade retardada que ocorre nos septos da gordura. A deposição de imunocomplexos não tem sido encontrada nas lesões. Até o momento não se sabe por que a hipersensibilidade sistêmica está localizada na gordura dessa maneira microscopicamente tão distinta.

## Manifestações clínicas

Conforme mencionado, o eritema nodoso se apresenta como nódulos sensíveis ao toque, profundos, vermelhos a vermelho-pardacentos. À medida que as lesões envelhecem, elas evoluem para manchas mais "semelhantes a equimoses" ou para finas placas. O eritema nodoso tende a ocorrer na face anterior da perna, mas pode envolver as coxas, as faces extensoras dos antebraços, e, raramente, o tronco. Em razão das lesões representarem uma resposta de hipersensibilidade a algum estímulo de irritação na pele, elas podem persistir ou continuar a se desenvolver em crises, por tanto tempo quanto o estímulo estiver presente. No caso de eritema nodoso associado aos estreptococos, as lesões provavelmente regridirão algumas semanas após o tratamento antibiótico bem-sucedido da infecção primária. Uma evolução prolongada do eritema nodoso deve levar a uma busca pela infecção persistente e outras possíveis causas. O eritema nodoso também pode ser o sinal anunciador da sarcoidose (ver adiante).

### AUTO-AVALIAÇÃO

**24.** *Quais são as duas categorias gerais da paniculite?*

**25.** *Em qual categoria da paniculite o eritema nodoso se encaixa? Quais são as características clínicas do eritema nodoso? E as histopatológicas?*

**26.** *Cite alguns desencadeantes comuns do eritema nodoso.*

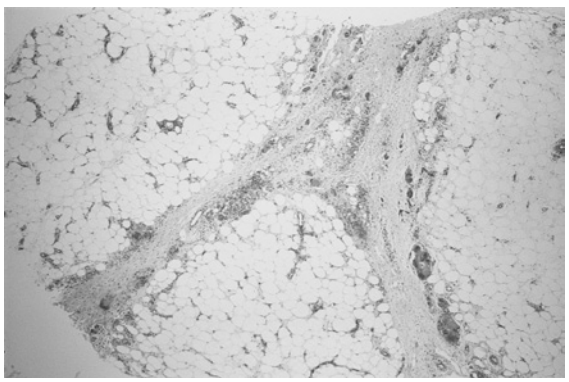


***Fig. 8.27*** Características histopatológicas do eritema nodoso, uma forma de paniculite septal. Os septos estão espessos e inflamados. Existe uma pequena inflamação dos lóbulos gordurosos.

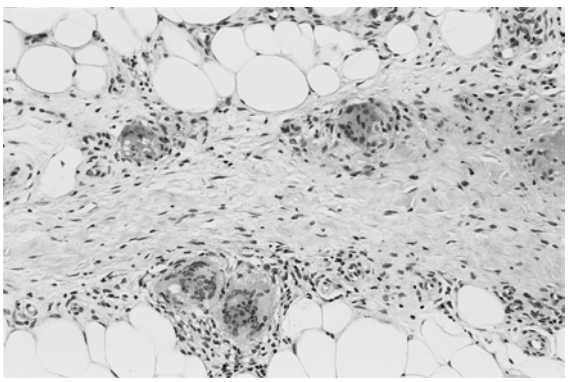


***Fig. 8.28*** Eritema nodoso. Existem múltiplas células gigantes multinucleadas neste septo. Observe o proeminente fundo fibroso com celularidade aumentada.

# DERMATITE NODULAR: SARCOIDOSE

## Apresentação clínica

A sarcoidose é uma doença sistêmica enigmática com grande variação do espectro clínico, desde discretas pápulas assintomáticas, até uma doença pulmonar ameaçadora da vida. As lesões são freqüentemente pápulas ou nódulos vermelho-pardacentos na derme, que podem ocorrer em qualquer local da superfície cutânea, mas têm uma especial predileção pela face (Fig. 8.29). Granulomas nodulares semelhantes podem ocorrer nas árvores pulmonares e em outras vísceras.

## Epidemiologia e etiologia

A sarcoidose pode afetar pacientes em qualquer idade ou ascendência étnica, mas ocorre mais freqüentemente em adultos jovens e, nos EUA, é mais comum em pessoas descendentes de negros africanos. Entre essa população, estima-se que a incidência da doença atinja de 35,5 a 64 casos em 100.000, comparados com 10 a 14 casos em 100.000 brancos. Na Europa, Irlanda e Escandinávia as populações apresentam um risco aumentado.

Têm sido propostas numerosas causas para a sarcoidose, incluindo-se os agentes infecciosos. Entre eles, espécies de *Mycobacterium* (especialmente *M. tuberculosis*) têm sido os suspeitos favoritos, embora as investigações tenham apresentado resultados contraditórios. Outros agentes etiológicos propostos incluem o *Histoplasma,* as viroses, e partículas estranhas pouco sistematizadas (que podem desencadear um processo reativo em indivíduos suscetíveis), embora não existam evidências sólidas que suportem essas causas suspeitas. Um relatório encontrou um material estranho polarizável na pele doente de pacientes com sarcoidose, mas os autores enfatizaram que essa descoberta provavelmente reflete a propensão ao desenvolvimento de lesões de sarcoidose em torno de um nicho de um material estranho em pacientes afetados e não implica no fato de a sarcoidose ser diretamente causada por detritos estranhos. Não está claro em que grau a herança genética determina a suscetibilidade de um indivíduo à sarcoidose, embora uma incidência mais elevada de sarcoidose do que a esperada entre filhos de pacientes afetados seja sugestiva de um papel genético.



***Fig. 8.29*** Pápulas pardo-avermelhadas no tórax, típicas da sarcoidose. (Reproduzido, com autorização, de Hurwitz RM, Hood AF: *Pathology of the Skin: Atlas of the Clinical-Pathological Correlation*. Appleton & Lange. Copyright © 1998, McGraw-Hill, Inc.)

## Histopatologia e patogenia

A sarcoidose se manifesta microscopicamente como coleções de macrófagos tissulares (ex.: histiócitos) conhecidos como granulomas, situados no interior da derme (Figs. 8.30 e 8.31). Diferentemente dos granulomas tuberculóides da tuberculose, os granulomas sarcóides não são caseosos e não apresentam necrose de coagulação central. Histiócitos multinucleados formados pela fusão de células individuais são uma descoberta comum (Fig. 8.32). A aparência microscópica dos granulomas sarcóides é um pequeno número de linfócitos em torno dos granulomas ("granulomas nus"). Essa aparência contrasta com a infiltração linfocitária densa que cobre os granulomas em várias outras doenças granulomatosas, incluindo a tuberculose. Os granulomas sarcóides podem ocupar quase toda a derme na pele afetada, ou podem ocorrer em focos relativamente pequenos que são amplamente esparsos. Geralmente as colorações histoquímicas para organismos infecciosos são negativas.

Visto que a causa da sarcoidose permanece desconhecida, os mecanismos da formação do granuloma na sarcoidose não são completamente compreendidos. Em geral, certos estímulos antigênicos desencadeiam uma reação da célula T (ver discussão anterior relativa à patogenia da dermatite alérgica de contato). Os antígenos apresentados no contexto apropriado induzem a resposta da célula T a liberar várias citocinas. As citocinas específicas são **fator quimiotáxico de monócitos** e **fator inibidor da migração**, juntamente com muitos outros, recrutam macrófagos para o local e orientam as células a permanecerem ali. Mesmo os linfócitos sendo um pequeno componente do granuloma sarcóide, microscopicamente eles são tidos como cruciais para a patogenia da doença.

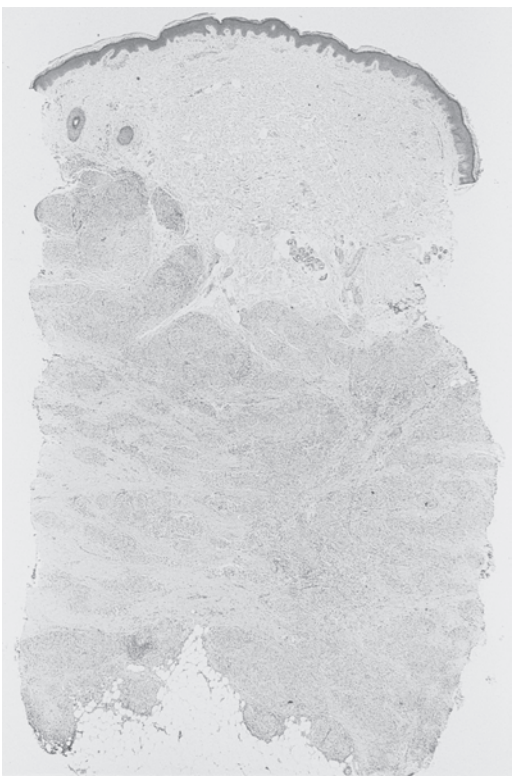


***Fig. 8.30*** Características histopatológicas da sarcoidose, uma dermatite nodular. Note a infiltração densa das células inflamatórias pela maior parte da derme.

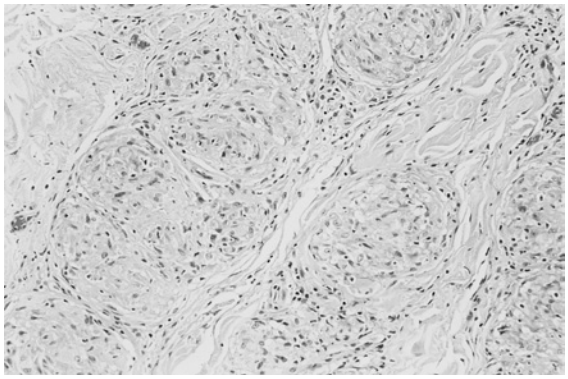


***Fig. 8.31*** Sarcoidose. Histiócitos fracamente corados formam agregados nodulares entre o colágeno da derme.

Estudos sobre a organização dos granulomas sarcóides sugerem um modelo de disposição dos linfócitos semelhante àquele da lepra tuberculóide, uma condição na qual a resposta imunopotencial mantém os *M. leprae* em verificação relativa. Nessas condições, os linfócitos que se apresentam no interior dos centros dos granulomas são CD4 positivos, enquanto as células CD8 positivas estão dispostas na periferia. Essa estrutura pode permitir que as células CD4 auxiliares dirijam a resposta imune em torno de um antígeno ofensivo, enquanto as células CD8 supressoras limitam a extensão da resposta. Os granulomas não são organizados nesse modelo na lepra lepromatosa, e a falta de uma reação supressora efetiva permite a proliferação descontrolada do bacilo *M. leprae*.

### Manifestações clínicas

O quadro clínico da sarcoidose é muito amplo. O espectro dos sintomas em paciente individual depende de quais tecidos estão envolvidos e de sua extensão. Existem várias apresentações prototípicas. Uma delas consiste na linfadenomegalia pulmonar hilar bilateral (resultante dos granulomas sarcóides nos linfonodos perilares) e o eritema nodoso agudo, uma combinação conhecida como síndrome de Löfgren. Febre, artralgias, uveíte e acometimento do parênquima pulmonar são comuns na síndrome de Löfgren. Uma outra variante da sarcoidose envolve o nariz, com pápulas em forma de gota nos rebordos das narinas. Essa apresentação é conhecida como *lúpus pernio,* um termo algo antigo que continua tendo amplo uso na dermatologia. Mais recentemente, a designação "sarcoidose dos rebordos nasais" tem sido proposta para essa variante. Esse achado cutâneo habitualmente indica um acometimento significativo da árvore traqueobrônquica ou do parênquima pulmonar.

A doença de pele ocorre em 33% dos casos da sarcoidose sistêmica, embora 80% dos pacientes com sarcoidose da pele apresentem doença sistêmica concomitante. Os pulmões são comumente envolvidos e a possibilidade do acometimento pulmonar deve sempre ser investigada em todos os casos de sarcoidose. O espectro das lesões da sarcoidose na pele inclui da coloração da pele até pápulas vermelho-pardacentas, placas e nódulos, perda de pêlos (alopecia) sobre o couro cabeludo ou em outros locais, alteração pigmetar, úlceras e numerosos outros padrões mimetizando várias outras doenças. Novas pápulas dérmicas ou nódulos surgindo sobre tatuagens existentes há vários anos são um fenômeno bem reconhecido da sarcoidose. Isso não deve causar surpresa, porque o pigmento da tatuagem é um corpo estranho que é fagocitado por macrófagos teciduais e provavelmente serve como um nicho para o desenvolvimento das lesões da sarcoidose.

O diagnóstico da sarcoidose pode ser difícil. Ele é sempre um diagnóstico de exclusão. Somente quando o espectro clínico é consistente com a sarcoidose, e a investigação convencional não descobriu uma origem (infecciosa ou outra), pode o diagnóstico da sarcoidose ser estabelecido com confiança. Investigações úteis incluem as telerradiografias de tórax e as radiografias dos ossos com achados sugestivos dessa doença, ou uma biopsia de pele ou de outro tecido envolvido, demonstrando os granulomas não-caseosos característicos.

### AUTO-AVALIAÇÃO

***27.*** *Quem desenvolve sarcoidose? O quão comum ela é?*

***28.*** *Qual é o padrão de doença inflamatória da pele apresentado pela sarcoidose?*

***29.*** *Como a patologia das lesões cutâneas da sarcoidose se corresponde a lesões clínicas?*

## FOLICULITES E PERIFOLICULITES: ACNE

### Apresentação clínica

A acne se apresenta mais comumente como comedões da base folicular, pápulas inflamatórias, ou pústula, sobre a face, o pescoço, o tórax e o dorso (Figs. 8.33 e 8.34). Os adolescentes são caracteristicamente acometidos, mas as acnes neonatal e dos adultos também são comuns. A acne nodulocística desfigurante que resulta em cicatrizes graves não ocorre antes da puberdade.

### Epidemiologia

A acne vulgar é tão comum que é dito por alguns autores que afeta praticamente todo mundo em algum ponto de suas vidas. O pico de incidência é aos 18 anos de idade, entretanto um grande número de adultos até os 40 anos é afetado.

### Histopatologia e patogenia

Histopatologicamente, a acne de comedão se manifesta como um folículo aumentado com um denso tampão de ceratina no

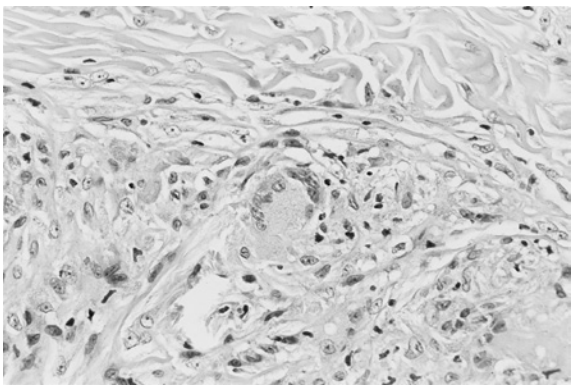


***Fig. 8.32*** Sarcoidose. Células gigantes como visto aqui no centro do campo são comuns nos granulomas sarcóides.



***Fig. 8.33*** Acne vulgar. Existem numerosas pápulas com tampões centrais pretos chamados comedões abertos ou "cabeças pretas". (Reproduzido, com autorização, de Hurwitz RM, Hood AF: *Pathology of the Skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation.* Appleton & Lange. Copyright © 1998, McGraw-Hill, Inc.)

interior de seu infundíbulo. Se o orifício folicular é aberto, a lesão da acne é chamada de comedão aberto. Se o orifício é normal e o folículo se expande por baixo da superfície da pele, a lesão é chamada de comedão fechado. Variações inflamatórias secundárias ocorrem comumente no interior das unidades foliculares com tampões. Neutrófilos podem acompanhar os tampões de ceratina no canal folicular, criando uma lesão pustulenta. As lesões da acne inflamatória são conseqüência dos folículos que se romperam, resultando no derramamento dos restos ceratínicos para o interior da derme perifolicular, provocando uma densa reação inflamatória com uma mistura de neutrófilos, linfócitos e histiócitos (Fig. 8.35).

A compreensão da evolução das lesões da acne tem proporcionado tratamentos efetivos para a grande maioria dos casos. Existem quatro componentes essenciais para o desenvolvimento das lesões da acne: (1) tamponamento da unidade folículo-sebácea; (2) produção de gordura; (3) crescimento excessivo da bactéria *Propionibacterium acnes* no interior dos folículos com tampão; e (4) uma resposta inflamatória secundária. A formação dos tampões de ceratina no interior dos folículos é um processo complexo que se acredita ser geneticamente controlado no nível celular. Os ceratinócitos tornam-se viscosos e não conseguem drenar adequadamente, produzindo o tampão folicular. Ao contrário da crença mais comumente adotada, não é a "sujeira" da pele que causa a acne, e a limpeza freqüente e vigorosa não melhora a condição. No entanto, algumas substâncias exógenas, como cosméticos oleosos ou produtos para cuidados capilares à base de petróleo, podem promover a formação de comedões e, portanto, agravar a acne.

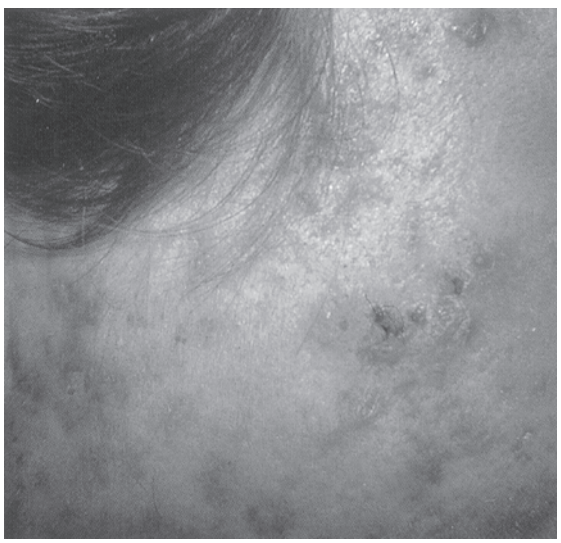


***Fig. 8.34*** Acne vulgar. A pápula vermelha e crostas com cicatrizes ocasionais são típicas de acne inflamatória. (Reproduzido, com autorização, de Hurwitz RM, Hood AF: *Pathology of the Skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation*. Appleton & Lange. Copyright © 1998, McGraw-Hill, Inc.)

Entretanto, os folículos com tampão por si só jamais iriam se tornar comedões, se não existisse a produção de gordura e a ocorrência do crescimento excessivo da *P acnes.* A *P. acnes* é um organismo comensal da pele. Porém, com bastante gordura como fonte de alimento, juntamente com o ambiente bem protegido do folículo com tampão, ocorre o crescimento excessivo do *P. acnes.* A gordura passa a ser quebrada para se transformar em lipídios constituintes e ácidos graxos livres. A incapacidade dos restos ceratinosos e da gordura de saírem livremente do folículo expande o canal folicular. A bactéria libera fatores quimiotáxicos para os neutrófilos, e sua infiltração no folículo resulta na formação pustulenta. Enzimas neutrofílicas enfraquecem as paredes foliculares e ocorre o rompimento folicular, liberando grandes quantidades de reagentes inflamatórios dentro da derme. Linfócitos, macrófagos e mais neutrófilos respondem, e a lesão comedonal é transformada em uma pápula inflamada, pústula, ou nódulo da acne. A ruptura folicular e uma intensa reação inflamatória secundária podem resultar em cicatrizes profundas em alguns hospedeiros.

## Manifestações clínicas

O espectro da acne grave é um tanto amplo. Nos neonatos, andrógenos maternos estimulam o alargamento e a superprodução de gordura pelas glândulas sebáceas. A presença de gordura promove crescimento excessivo do *P. acnes* e a acne persiste até que os andrógenos maternos tenham desaparecidos e as glândulas sebáceas se atrofiem até um tamanho normal para um neonatal. A produção significativa de gordura não se inicia novamente até a puberdade. Sob estimulação de andrógenos na puberdade, as glândulas sebáceas aumentam mais uma vez e produzem gordura nas áreas sebáceas do corpo, principalmente a face, o pescoço, o tórax e as costas (as mesmas áreas que são mais afetadas pela acne). O aparecimento pode ser rápido ou gradual, e a gravidade pode variar de nível, de primariamente comedonal, pápulas e pústulas inflamatórias, até nódulos doloridos e significativamente inflamatórios. As variantes com graves cicatrizes podem ser explosivas no início e se apresentarem com sintomas sistêmicos de febre e atralgias.

A acne pode se apresentar como um componente de uma síndrome, como na doença policística do ovário (ex: síndrome de Stein-Leventhal ) ou a chamada síndrome de SAPHO (*s*inovite, *a*cne, pustulose *p*almoplantar, *h*iperostosis e *o*steíte). Ao menos na síndrome de Stein-Leventhal, pode haver influências hormonais que predispõem ao desenvolvimento das lesões da acne. Os tratamentos para acne são muitas vezes multifacetados e visam restaurar a ceratinização normal e a descamação dos ceratinócitos foliculares com o uso tópico ou sistêmico de análogos da vitamina A (ex: retinóides); o controle da *P. acnes* e da inflamação com antibióticos (como o peróxido de benzila tópico, ou a eritromicina ou a tetraci-

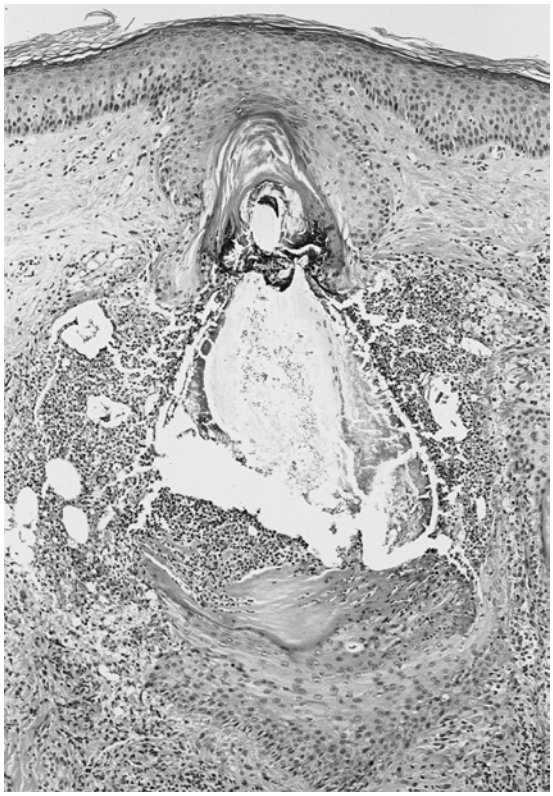


***Fig. 8.35*** Aparência histopatológica da acne. Existe um folículo com um tampão central de ceratina. A parede do folículo se rompeu e numerosos neutrófilos preenchem a derme em torno do folículo. Esta lesão pode corresponder a uma pápula eritematosa observada na acne inflamatória (ver Fig. 8.33).

clina orais); e a diminuição da produção de gordura com medicamentos retinóides e antiandrogênicos, como a espironolactona. Em uma observação prática, os pacientes geralmente são instruídos a evitar a lavagem facial de forma excessiva porque isso não auxilia na melhora da acne e pode ocasionar uma irritação secundária, diminuindo a tolerância aos tratamentos tópicos. Lavar suavemente a face 1 vez/dia com um adstringente facial brando ou um sabonete suave é tudo que é necessário. Os pacientes são também aconselhados a evitar o uso de cosméticos gordurosos, geralmente aqueles rotulados como comedogênicos, bem como produtos para cuidados capilares com petróleo.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**30.** *Por que alguns lactentes desenvolvem a acne? Quais são os fatores que explicam sua resolução espontânea?*

**31.** *Qual é a fisiopatologia do desenvolvimento da lesão da acne?*

**32.** *Cite algumas categorias amplas de tratamento para a acne, e qual aspecto da patogenia da acne cada uma visa?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 24

*Uma mulher de 25 anos apresenta-se com uma reclamação de uma erupção que tem se desenvolvido pelas últimas semanas e parece estar progredindo. Ao exame, se observa que ela apresenta algumas lesões semelhantes a placas, sobre a superfície extensora de ambas as extremidades superiores e inferiores, bem como lesões semelhantes no seu couro cabeludo. As placas são eritematosas, com escamas prateadas, e são nitidamente marginadas.*

Questões

**A.** *Qual é o diagnóstico provável? Esta doença de pele é genética, relativa ao ambiente, ou ambos? Baseado em que evidência?*

**B.** *Quais são os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao desenvolvimento das placas, escamas e eritema, característicos deste distúrbio?*

**C.** *Que defeitos imunológicos têm sido implicados em pacientes com esta doença?*

### CASO 25

*Uma mulher de 35 anos que recentemente voltou da África apresenta-se na clínica reclamando de um exantema. Durante a sua viagem, ela desenvolveu um exantema pruriginoso em ambos os braços. Ela apresenta um histórico médico sem nada de extraordinário. Entre os medicamentos utilizados recentemente estão a cloroquina para a profilaxia da malária. O exame revela múltiplas pápulas violáceas na superfície extensora dos braços. As lesões têm bordas angulares e cumes planos. Algumas delas apresentam pequenas estrias brancas na superfície, visíveis a olho nu.*

Questões

**A.** *Qual é o diagnóstico provável? Qual é a possível causa subjacente?*

**B.** *Qual é o mecanismo fisiopatológico pelo qual essas lesões cutâneas são formadas?*

**C.** *Que mudanças histopatológicas na pele são responsáveis pelo surgimento destas lesões como pápulas violáceas com pequenas estrias brancas?*

### CASO 26

*Uma mulher de 27 anos apresenta-se na clínica de cuidados de urgência reclamando de uma erupção vermelha com coceira, que se desenvolveu subitamente nos seus braços e pernas e está se espalhando para o tronco. Ela nega ter úlcera na boca ou na região genital. O seu histórico médico não apresenta nada de extraordinário, exceto por episódios ocasionais de herpes genital. O mais recente afloramento ocorreu há aproximadamente 2 semanas. Geralmente, ela toma aciclovir VO nessas ocasiões, porém sua prescrição médica expirou e ela não*

*tomou nenhum medicamento na sua última crise. No exame físico, observa-se que ela tem múltiplas pápulas eritematosas pelos braços, pernas e tronco. Muitas dessas pápulas têm uma área central escurecida ou clara, de modo que tais lesões se assemelham a alvos. Não há evidência de envolvimento da mucosa.*

Questões

**A.** *Qual é o diagnóstico provável?*

**B.** *Qual é o mecanismo fisiopatológico pelo qual estas lesões de pele são formadas? De que maneira esta doença é semelhante ou diferente do líquen plano?*

**C.** *Quais os fatores que desencadearam essa erupção? Que evidências suportam essa ligação?*

**D.** *O que é responsável pela aparência de alvo destas lesões, e o que mostra a histopatologia?*

## CASO 27

*Um homem de 65 anos se apresenta na clínica dermatológica com uma queixa de desenvolvimento de bolhas em seu abdome e nas extremidades ao longo da última semana. As lesões consistiam inicialmente em manchas vermelhas, seguidas pela formação de bolhas. Elas são pruriginosas, porém não são doloridas. O paciente não tem outras reclamações e nega o envolvimento da membrana mucosa. O exame mostra apenas grandes bolhas, múltiplas e tensas, com uma base eritematosa ao longo da parte inferior do tronco e nas extremidades. O aspecto clínico parece mais consistente com penfigóide bolhoso.*

Questões

**A.** *Qual é o diagnóstico diferencial principal para as múltiplas bolhas? Como estas doenças se diferenciam, e por que a distinção é importante?*

**B.** *Qual é o diagnóstico mais provável, e o que um exame histológico de confiança mostraria?*

**C.** *O que se espera encontrar na microscopia com imunofluorescência direta?*

**D.** *Qual é o mecanismo através do qual se presume que tenha ocorrido a formação de bolhas no penfigóide bolhoso?*

## CASO 28

*Um homem de 60 anos apresenta-se na clínica reclamando de uma erupção recorrente. Ele afirma que nos 2 ou 3 últimos meses tem apresentado vários episódios de uma erupção prurigonosa não-dolorosa sobre as suas extremidades distais inferiores. As lesões são descritas como roxas e elevadas. O seu histórico médico é marcado por uma hepatite C – sem histórico de cirrose – e por neuropatia periférica. O paciente foi recentemente tratado de otite média com amoxilina. Ele não tem tomado nenhum outro medicamento. O exame físico revela apenas pápulas roxo-avermelhadas sobre as extremidades distais inferiores (púrpura palpável). A pele subjacente é hiperpigmentada. A biopsia revela neutrófilos, restos neutrofílicos e depósitos de proteínas amorfas envolvendo os pequenos vasos sanguíneos, compatível com necrose fibrinóide.*

Questões

**A.** *Qual é o diagnóstico dermatológico provável? Cite alguns possíveis precipitantes dessa doença neste paciente.*

**B.** *Qual é o mecanismo patogênico subjacente através do qual as lesões são formadas?*

**C.** *Que características histológicas são responsáveis pelo surgimento de lesões como pápulas e púrpuras?*

**D.** *Sobre quais sintomas adicionais deveria esse paciente ser perguntado? Algum exame laboratorial deve ser requisitado?*

## CASO 29

*Uma mulher de 30 anos se apresenta na clínica reclamando de ter "uma erupção com coceira por todo o corpo". Ela notou que suas pernas se tornaram vermelhas, doloridas e com bolhas aproximadamente 2 dias após ter feito uma caminhada em área de mata fechada. Ela diz que coçando estourou as bolhas e depois disso a erupção ficou muito pior e se espalhou por todo o corpo. Está convencida de que a erupção não poderia ser por veneno de hera, porque em uma oportunidade anterior ela foi exposta àquela planta e não desenvolveu a erupção. No exame existem vesículas eritematosas e bolhosas em faixas lineares em ambas as pernas. Algumas áreas apresentam transudato, com crostas amareladas. Existem placas eritematosas definidoras da doença entremeadas com pápulo-vesículas no tronco e nos braços.*

Questões

**A.** *Qual é o diagnóstico provável? Que característica no exame físico é um sinal cardinal?*

**B.** *O que faz com que a erupção se espalhe?*

**C.** *Como você explica o diagnóstico ao paciente à luz do fato de ela não ter desenvolvido uma erupção depois da conhecida exposição ao veneno de hera no passado? Por que a erupção não apareceu até 2 dias após a aparente exposição?*

## CASO 30

*Uma mulher de 45 anos se apresenta na clínica com uma erupção nas pernas há 2 meses. Ela observa que a erupção começou logo após ter cuidado de sua sobrinha, a qual teve uma "inflamação na garganta". Ela mesma teve inicialmente dor de garganta, mas parou de doer depois de ter tomado antibióticos durante 2 dias, que tinha deixado de tomar de uma prescrição anterior. Ao exame, ela apresenta nas partes inferior e anterior das pernas, alguns nódulos eritematosos dispersos sensíveis ao toque, definidores da doença.*

Questões

**A.** *Qual é o diagnóstico provável? Qual é a provável causa? Que poderia explicar a razão da erupção ter persistido?*

**B.** *Quais as outras causas comuns desta condição?*

**C.** *Qual é o mecanismo fisiopatológico da formação da lesão da pele?*

**D.** *Quais são os achados histopatológicos desta doença?*

### CASO 31

*Um homem de 52 anos afro-americano se apresenta na clínica com uma erupção que tem piorado há alguns meses. A revisão dos sistemas é notável pela tosse crônica. O exame revela múltiplas pápulas vermelha-pardacentas com base na derme, localizadas no tronco, nos braços e no rosto. Algumas lesões estão agrupadas, próximo às narinas. No restante, o exame não apresenta nada extraordinário.*

Questões

- **A.** *Qual é o diagnóstico provável? Que informação é necessária para confirmar este diagnóstico?*
- **B.** *Baseado no exame clínico, que órgão sistêmico (além da pele) está em risco de envolvimento com a doença?*
- **C.** *Quais são as características histopatológicas desta doença?*
- **D.** *Como se apresenta clinicamente?*

### CASO 32

*Uma garota de 15 anos se apresenta na clínica reclamando de "espinhas" há 6 meses. Ela vem lavando o rosto 4 vezes/dia, por tempo indeterminado, para manter a pele sem sujeira e sem oleosidade, mas isso não tem ajudado. O exame revela algumas dúzias de pápulas eritematosas e pústulas pela testa e na área central da face com comedões abertos e fechados dispersos. Considera-se o diagnóstico de acne inflamatória moderada.*

Questões

- **A.** *Por que a prática da lavagem cuidadosa não tem auxiliado em sua condição? Qual o conselho que você daria a ela relativamente à limpeza facial?*
- **B.** *Qual é o ciclo de vida de uma pápula inflamatória da acne?*
- **C.** *Cite algumas categorias gerais do tratamento da acne. Que componente do desenvolvimento da lesão cada uma visa?*

## BIBLIOGRAFIA


### *Geral*

Ackerman AB, Ragaz A: *The Lives of Lesions: Chronology in Dermatopathology.* Masson, 1984.

Freedberg IM *et al* (editors): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine,* 6th ed. McGraw-Hill, 2003.

Odom RB *et al*: *Andrews' Diseases of the Skin,* 9th ed. Saunders, 2000.

### *Psoríases*

Anandarajah AP, Ritchlin CT: Pathogenesis of psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2004;16:338.

Capon F *et al*: An update on the genetics of psoriasis. Dermatol Clin 2004; 22:339.

Iizuka H *et al*: Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. Arch Dermatol Res 2003;295(suppl 1):S55.

Lebwohl M: Psoriasis. Lancet 2003;361:1197. Myers W *et al*: Common clinical features and disease mechanisms of psoriasis and psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2004;6:306.

Nickoloff BJ, Nestle FO: Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. J Clin Invest 2004;113:1664.

Roenigk HH Jr, Maibach HI (editors): *Psoriasis,* 3rd ed. Marcel Dekker, 1998.

### *Líquen plano*

Eisen D: The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. Dermatol Clin 2003;21:79.

Eversole LR: Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. Semin Cut Med Surg 1997; 16:284.

Porter SR *et al*: Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus: A review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;83:358.

Reich HL *et al*: Annular lichen planus: A case series of 20 patients. J Am Acad Dermatol 2004;50:595.

Scully C *et al*: Update on oral lichen planus: Etiopathogenesis and management. Crit Rev Oral Biol Med 1998;9:86.

### *Eritema multiforme*

Aurelian L *et al*: Understanding the pathogenesis of HSV-associated erythema multiforme. Dermatology 1998;197:219.

Ayangco L, Rogers RS III: Oral manifestations of erythema multiforme. Dermatol Clin 2003;21:195.

Chrysomali E *et al*: Apoptosis in oral erythema multiforme. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;83:272.

### *Penfigóide bolhoso*

Budinger L *et al*: Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 inpatients and healthy controls. J Clin Invest 1998;102:2082.

De Pita O *et al*: T-helper 2 involvement in the pathogenesis of bullous pemphigoid: Role of soluble CD30 (sCD30). Arch Dermatol Res 1997;289:667.

Joly P *et al*, French Bullous Study Group: Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: A reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. Dermatology 2004;208:16.

Kitajima Y *et al*: Internalization of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen as immune complexes in basal keratinocytes: An important early event in blister formation in bullous pemphigoid. Br J Dermatol 1998;138:71.

### *Vasculites leucocitoclásticas*

Claudy A: Pathogenesis of leukocytoclastic vasculitis. Eur J Dermatol 1998;8:75.

Crowson AN *et al*: Cutaneous vasculitis: A review. J Cutan Pathol 2003; 30:161.

Grunwald MH *et al*: Leukocytoclastic vasculitis: Correlation between different histologic stages and direct immunofluorescence results. Int J Dermatol 1997;36:349.

Sais G *et al*: Adhesion molecule expression and endothelial cell activation in cutaneous leukocytoclastic vasculitis: An immunohistologic and clinical study in 42 patients. Arch Dermatol 1997;133:443.

Sais G *et al*: Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: A clinicopathologic study of 160 patients. Arch Dermatol 1998;134:309.

### *Dermatite alérgica de contato*

Blauvelt A *et al*: Allergic and immunologic diseases of the skin. J Allergy Clin Immunol 2003;111(2 suppl):S560.

Lepoittevin JP *et al* (editors): *Allergic Contact Dermatitis: The Molecular Basis.* Springer, 1998.

Li LY, Cruz PD Jr: Allergic contact dermatitis: Pathophysiology applied to future therapy. Dermatol Ther 2004;17:219.

Marks G Jr *et al*: *Contact and Occupational Dermatology,* 3rd ed. Mosby, 2002.

Saint-Mezard P *et al*: The role of CD4+ and CD8+ T cells in contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis. Eur J Dermatol 2004;14:131.

### Eritema nodoso

Brodell RT, Mehrabi D: Underlying causes of erythema nodosum. Postgrad Med 2000;108:147.

Garcia-Porrua C *et al*: Erythema nodosum: Etiologic and predictive factors in a defined population. Arthritis Rheum 2000;43:584.

Mert A *et al*: Erythema nodosum: An experience of 10 years. Scand J Infect Dis 2004;36:424.

### Sarcoidose

Ball NJ *et al*: The histologic spectrum of cutaneous sarcoidosis:A study of twenty-eight cases. J Cutan Pathol 2004;31:160.

Barnard J, Newman LS: Sarcoidosis: Immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. Curr Opin Rheumatol 2001; 13:84.

English JC III *et al*: Sarcoidosis. J Am Acad Dermatol 2001;44:725.

James DG: Sarcoidosis 2001. Postgrad Med J 2001;77:177.

Yanardag H *et al*: Cutaneous involvement in sarcoidosis: Analysis of the features in 170 patients. Respir Med 2003;97:978.

Yoo SS *et al*: Clinicopathologic features of ulcerative-atrophic sarcoidosis. Int J Dermatol 2004;43:108.

### Acne

Harper JC, Thiboutot DM: Pathogenesis of acne: Recent research advances. Adv Dermatol 2003;19:1.

Pawin H *et al*: Physiopathology of acne vulgaris: Recent data, new understanding of the treatments. Eur J Dermatol 2004;14:4.

Smolinski KN, Yan AC: Acne update: 2004. Curr Opin Pediatr 2004; 16:385.

# Doença pulmonar

# 9

*Thomas J. Prendergast, MD e Stephen J. Ruoss, MD*

A principal função fisiológica dos pulmões é tornar o oxigênio disponível aos tecidos para o metabolismo e remover o principal subproduto daquele metabolismo: o dióxido de carbono. Os pulmões desenvolvem esta função movendo o ar inspirado até bem próximo do leito capilar pulmonar para permitir a troca de gases por difusão simples. Isso é realizado a uma carga mínima, é eficientemente regulada sobre uma ampla variação de demanda metabólica e ocorre em estreita associação entre a ventilação e a perfusão pulmonares. A extensa área de superfície do sistema respiratório também precisa estar protegida de uma grande variedade de agravos infecciosos e ambientais nocivos.

Os humanos possuem um sistema respiratório complexo e eficiente que satisfaz essas diversas necessidades. Quando ocorre alguma lesão aos componentes do sistema respiratório, a função integrada do todo é rompida. As conseqüências podem ser profundas. Lesões ou disfunções das vias respiratórias resultam em doenças pulmonares obstrutivas, incluindo a bronquite e a asma, ao passo que lesões no parênquima pulmonar podem produzir doença restritiva do pulmão ou doença vascular pulmonar. Para entender as apresentações clínicas da doença pulmonar é necessário primeiro entender as organizações anatômica e funcional dos pulmões, que determinam a função normal.

### AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Quais são as duas principais funções fisiológicas dos pulmões?*
2. *Quais são os requisitos para a função pulmonar bem-sucedida?*

## ESTRUTURA E FUNÇÃO PULMONARES NORMAIS

### ANATOMIA

O sistema respiratório maduro consiste em pulmões recobertos pela pleura visceral, contidos pela parede torácica e o diafragma, este último servindo em condições normais como o principal músculo fole para a ventilação. Os pulmões são divididos em lobos, cada um demarcado pela pleura visceral interveniente. Cada pulmão possui um lobo superior e um lobo inferior; o lobo médio e a língula são os terceiros lobos nos pulmões direito e esquerdo, respectivamente. No final da expiração, a maior parte do volume dos pulmões é ar (Quadro 9.1), enquanto quase metade da massa dos pulmões corresponde ao volume sanguíneo. Uma prova da delicada estrutura da região de troca de gases dos pulmões é que o tecido alveolar tem um peso total de apenas 250 g, mas uma área de superfície total de 75 $m^2$.

As fibras do tecido conectivo e o surfactante servem para manter a integridade anatômica dessa grande e complexa área de superfície. As fibras do tecido conectivo são estruturas de colágeno e elastina altamente organizadas. Elas se irradiam por dentro dos pulmões, dividindo segmentos, revestindo vias respiratórias e vasos, e suportando as paredes alveolares com redes fibrosas delicadas e bastante elásticas. O suporte elástico multidirecional fornecido por essa rede permite que os pulmões suportem a si próprios, desde o alvéolo às vias respiratórias, e mantenham a permeabilidade das vias respiratórias, apesar das grandes variações de volume.

O **surfactante** é um material complexo produzido pelas células alveolares do tipo II e composto por múltiplos fosfolipídios e proteínas associadas específicas. A presença do surfactante recobrindo a superfície epitelial alveolar produz uma importante redução da tensão superficial, permitindo a expansão dos alvéolos com uma pressão distensora transpulmonar inferior a 5 cm $H_2O$. Na ausência desta camada ativa da superfície, o aumento da tensão da superfície associado à redução do volume alveolar durante a expiração poderia fechar os alvéolos. A pressão de distensão necessária para a reexpansão desses alvéolos seria maior do que o esforço ventilatório normal poderia produzir. Portanto, a função fisiológica do surfactante aumenta a estabilidade anatômica dos pulmões.

***Quadro 9.1*** Componentes do pulmão humano normal[1]

| Componente | Volume (mℓ) ou massa (g) | Espessura (μm) |
|---|---|---|
| Gás (capacidade funcional residual) | 2.400 | |
| Tecido | 900 | |
| Sangue | 400 | |
| Pulmão | 500 | |
| Estruturas de suporte | 250 | |
| Paredes alveolares | 250 a 300 | |
| Epitélio | 60 a 80 | 0,18 |
| Endotélio | 50 a 70 | 0,10 |
| Interstício | 100 a 185 | 0,22 |

[1] Reproduzido, com autorização, de Murray JF, Nadel JA: *Textbook of Respiratory Medicine*, 2ª ed., Saunders, 1994.

## Anatomia da via respiratória e epitelial

A atual divisão anatômica dos pulmões é baseada principalmente na separação da árvore traqueobrônquica em **vias respiratórias condutoras**, que proporcionam o movimento do ar do ambiente externo para as áreas de troca gasosa, e em **unidades respiratórias terminais**, ou **ácinos**, as vias respiratórias e as estruturas alveolares associadas que participam diretamente da troca gasosa (Fig. 9.1). As vias respiratórias condutoras proximais, cobertas pelo epitélio colunar ciliado pseudoestratificado, são suportadas por um esqueleto cartilaginoso em suas paredes e contêm glândulas secretoras na parede epitelial. O epitélio ciliado tem uma orientação uniforme dos cílios, que se movem em uníssono em direção à faringe. Essa ação ciliar, juntamente com a camada mucosa produzida pelas glândulas mucosas secretoras da submucosa, proporciona um mecanismo para o transporte contínuo de materiais contaminantes ou excessivos para fora dos pulmões. O músculo liso circular das vias respiratórias também está presente, porém se reduz com as glândulas secretoras e então desaparece, à medida que os ramos das vias respiratórias evoluem no pulmão e diminuem seu calibre. As menores vias respiratórias condutoras são os **bronquíolos** não-respiratórios. Eles são caracterizados com a perda do músculo liso e da cartilagem, porém com a retenção de um epitélio cuboidal que pode ser ciliado e que não é uma área de troca gasosa. Os lobos pulmonares são divididos em lóbulos menos distintos, definidos como coleções de unidades respiratórias terminais limitadas de forma incompleta por septos de tecido conjuntivo.

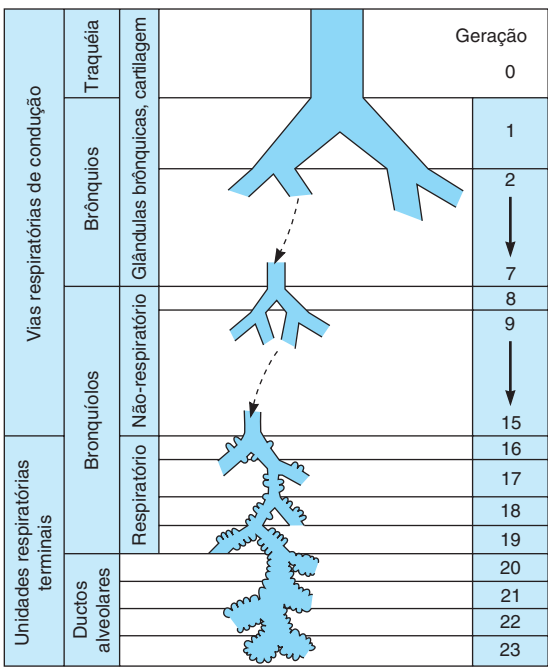



***Fig. 9.1*** Subdivisão das vias respiratórias de condução e das unidades respiratórias terminais. Esta ilustração esquemática demonstra a subdivisão tanto das vias respiratórias de condução, como das vias respiratórias. Ramificações sucessivas produzem gerações crescentes das vias respiratórias começando pela traquéia. Observe que os segmentos de troca de gases do pulmão são encontrados somente após extensivas ramificações, com decréscimo concomitante no diâmetro das vias respiratórias e incremento na área transversa total (ver Figs. 9.2 e 9.3). (Modificado e reproduzido, com autorização, de Weibel ER: *Morphometry of the Lung*. Springer, 1963.)

As unidades respiratórias terminais são as unidades fisiológicas e anatômicas terminais dos pulmões, com paredes de células epiteliais alveolares finas, que proporcionam a troca de gases com o leito capilar alveolar.

O principal local de resistência ao fluxo de ar nos pulmões é dentro do brônquio de tamanho médio (Fig. 9.2). Isso parece contraditório, porque esperar-se-ia que as vias respiratórias de menor calibre fossem os locais de maior resistência. As ramificações repetitivas das pequenas vias respiratórias levam a um profundo aumento da área de seção transversal, a qual normalmente não contribui significativamente para a resistência nas vias respiratórias (Fig. 9.3). Em condições patológicas como a asma, na qual os brônquios menores e os bronquíolos se tornam estreitados, a resistência das vias respiratórias pode aumentar significativamente.

O sistema arterial pulmonar opera em estreita associação com a ramificação da árvore brônquica nos pulmões (Fig. 9.4). Em virtude da capacidade de regular cuidadosamente os calibres arterial e brônquico, o arranjo anatômico proporciona o local ideal para a contínua combinação entre ventilação e perfusão para os segmentos pulmonares.

## Sistema nervoso pulmonar

Os pulmões são ricamente inervados com fibras nervosas dos sistemas parassimpático (vagal), simpático, e dos chamados sistemas não-adrenérgico e não-colinérgico (NANC). As fibras eferentes incluem: (1) fibras parassimpáticas, com eferentes colinérgicos muscarínicos que medeiam a broncoconstrição, a vasodilatação pulmonar, e a secreção das glândulas mucosas; (2) fibras simpáticas, cuja estimulação produz o relaxamento

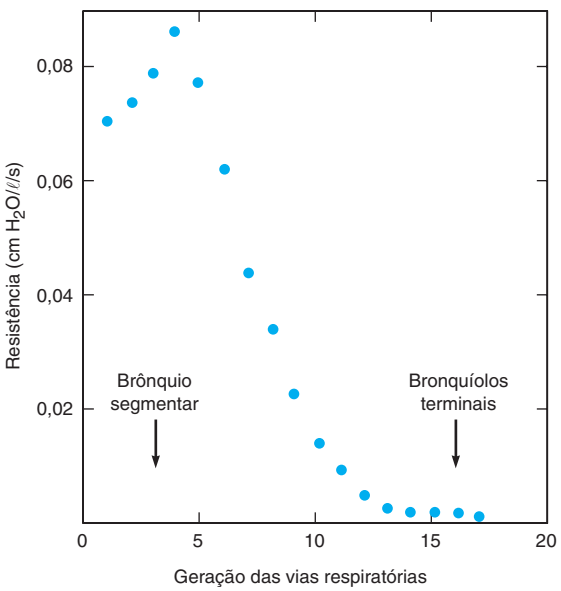



***Fig. 9.2*** Localização da principal posição da resistência ao fluxo de ar. Da segunda à quinta gerações das vias respiratórias estão os brônquios segmentares e os bronquíolos maiores. Nos indivíduos normais, eles apresentam maior resistência ao fluxo de ar. As vias respiratórias menores contribuem relativamente pouco, apesar do seu menor calibre, devido ao enorme número de paralelamentos. Compare com a Fig. 9.3. (Reproduzido, com autorização, de West JB: *Respiratory Physiology: The Essentials*, 4ª ed., Williams & Wilkins, 1990.)

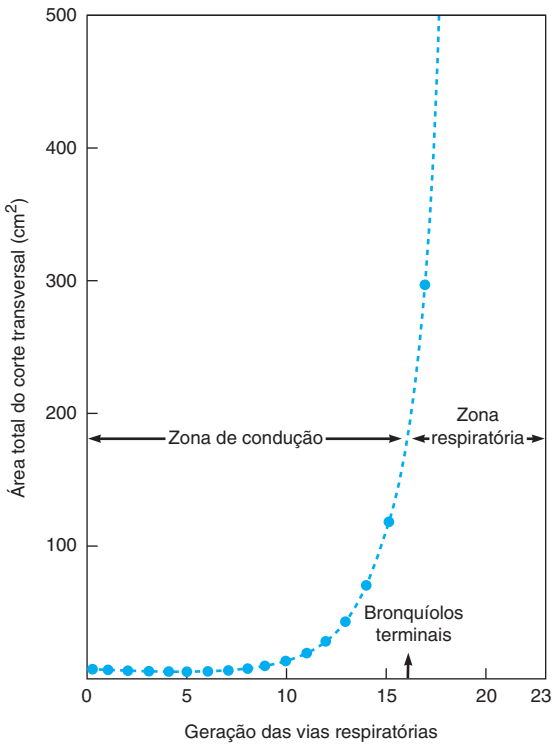



***Fig. 9.3*** Geração das vias respiratórias *versus* área transversa total dessas vias. Observe o rápido aumento da área transversa total na zona respiratória (compare com a Fig. 9.1) e a queda na resistência como uma conseqüência do aumento da área transversal (compare com a Fig. 9.2). Como resultado, a velocidade para a frente dos gases durante a inspiração torna-se muito baixa no nível dos bronquíolos respiratórios, e a difusão dos gases se transforma na principal forma da ventilação. (Reproduzido, com autorização, de West JB: *Respiratory Physiology: The Essentials*, 4ª ed., Williams & Wilkins, 1990.)

do músculo liso brônquico, a vasoconstrição pulmonar e a inibição da atividade das glândulas secretoras; e (3) o sistema NANC, com múltiplos transmissores implicados, incluindo o adenosina-trifosfato (ATP), o óxido nítrico (NO), e os neurotransmissores peptídicos, como a substância P e o peptídio intestinal vasoativo (VIP). O sistema NANC participa dos eventos inibitórios, incluindo broncodilatação, e pode funcionar como o balanço recíproco predominante ao sistema colinérgico excitatório.

Os aferentes pulmonares consistem principalmente nas fibras sensoriais vagais. Essas incluem as seguintes:

1. Fibras dos receptores da dilatação broncopulmonar, localizadas na traquéia e nos brônquios proximais. A estimulação dessas fibras pela insuflação pulmonar resulta na broncodilatação e no aumento da freqüência cardíaca.
2. Fibras dos receptores da irritação, que também são encontradas nas vias respiratórias proximais. A estimulação dessas fibras por diversos estímulos inespecíficos desencadeia as respostas eferentes, incluindo a tosse, a broncoconstrição e a secreção mucosa.
3. As fibras C, ou fibras dos receptores justacapilares (J), são fibras amielínicas que terminam no parênquima pulmonar e nas paredes brônquicas, e respondem a estímulos mecânicos e químicos. As respostas reflexas associadas à estimulação das fibras C incluem um padrão respiratório rápido e superficial, secreção mucosa, tosse e diminuição da freqüência cardíaca na inspiração.

## Anatomia vascular e linfática

O sistema vascular pulmonar tem dois componentes principais: os vasos pulmonares e os vasos brônquicos (Fig. 9.4). As artérias pulmonares são vasos envoltos pelo músculo liso que percorrem a árvore brônquica e proporcionam a perfusão do parênquima pulmonar. Elas são bastante sensíveis à $P_{O_2}$ alveolar e apresentam uma significativa resposta vasoconstritora à hipoxia. Isso proporciona um mecanismo sensível para a manutenção da associação entre a perfusão alveolar e a ventilação. Por sua vez, as veias pulmonares drenam o parênquima pulmonar alveolar, assumindo um curso no septo intralobular distinto do feixe broncovascular pulmonar. Os vasos brônquicos se originam da circulação sistêmica para fornecer sangue a praticamente todas as estruturas intrapulmonares, exceto o parênquima, incluindo a árvore brônquica, os sistemas nervoso e linfático pulmonares, e os septos de tecido conjuntivo. As artérias brônquicas se anastomosam com os vasos capilares da circulação pulmonar, porém normalmente contribuem com apenas 1 a 2% de toda circulação pulmonar. Esse fluxo pode aumentar de forma significativa na presença de inflamações crônicas e ser a principal fonte de hemoptise.

Os vasos linfáticos pulmonares se desenvolvem ao longo das vias respiratórias e dos sistemas vasculares do pulmão. Os linfáticos são encontrados nos espaços de tecidos conjuntivos da pleura visceral, da membrana peribroncovascular e dos septos interlobulares. Os linfáticos são encontrados distalmente até os bronquíolos respiratórios terminais, porém não penetram no espaço do tecido conjuntivo das paredes alveolares (Fig. 9.4). Portanto, o líquido que percorre seu caminho para o interior do interstício alveolar precisa ultrapassar uma pequena distância até a região dos bronquíolos terminais para obter acesso aos linfáticos drenantes. As pleuras visceral e parietal contêm vasos linfáticos associados. Esses vasos — em particular, os linfáticos associados à pleura parietal — são responsáveis pela limpeza rápida do líquido do espaço pleural.

## Estrutura e função imunológicas

De todos os órgãos do corpo, os pulmões têm uma especial exposição a agressões hostis. Em um adulto, a ventilação diária em repouso totaliza cerca de 6.000 $\ell$ de ar por dia, uma quantidade que é aumentada substancialmente com o exercício. Essa exposição a um ambiente aberto, não-estéril, implica um risco constante de agressões tóxicas, infecciosas, ou inflamatórias. Além do mais, a circulação pulmonar contém o único leito capilar no corpo através do qual todo o volume sanguíneo circulante tem que fluir a cada ciclo cardíaco. Como conseqüência, o pulmão é uma peneira vascular obrigatória e funciona como o principal local de defesa contra a disseminação hematogênica de infecções ou outras influências nocivas. A proteção dos pulmões contra agressões ambientais e infecciosas envolve um grupo de respostas complexas capazes de providenciar uma defesa oportuna e bem-sucedida contra a agressão, através das vias respiratórias ou pelo leito vascular. Conforme demonstrado no Quadro 9.2, é conveniente, para fins de discussões, separar essas respostas em duas grandes categorias — proteções químicas e físicas inespecíficas, e estruturas e ações imunes específicas — todas operando de forma a prevenir lesões ou invasões microbiológicas das grandes áreas epitelial e vascular do pulmão.

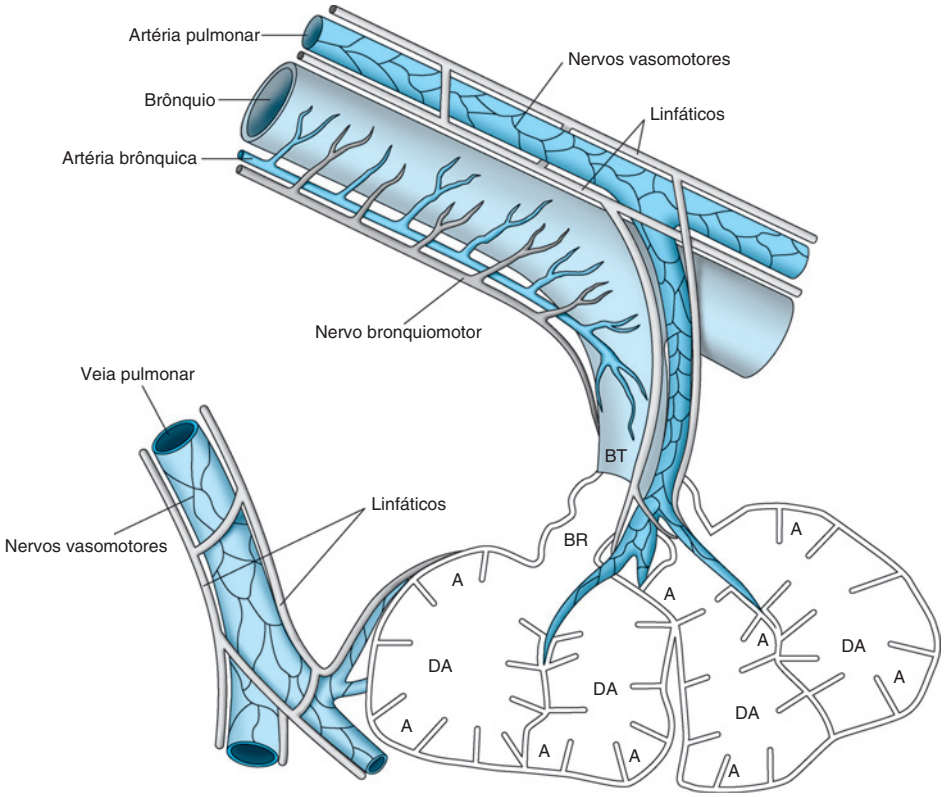
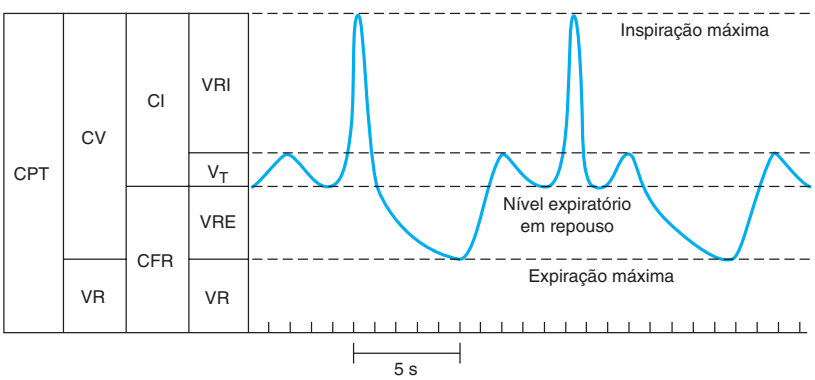



***Fig. 9.4*** Anatomia das vias respiratórias, vascular e linfática do pulmão. Este diagrama esquemático demonstra as relações anatômicas gerais das vias respiratórias e as unidades respiratórias terminais com os sistemas vascular e linfático do pulmão. Os seguintes pontos são importantes: (1) o sistema da artéria pulmonar caminha adjacente à árvore brônquica, enquanto o sistema de drenagem das veias pulmonares está afastado das vias respiratórias; (2) o aporte sanguíneo para as paredes brônquicas é fornecido pelas artérias brônquicas, ramificações de origem arterial sistêmica; (3) os linfáticos se encontram adjacentes tanto às artérias, como aos sistemas venosos e são muito abundantes no pulmão; e (4) os linfáticos são encontrados tão distantes distalmente quanto os bronquíolos respiratórios terminais, porém não penetram nas paredes alveolares. (A, alvéolos; DA, ducto alveolar; BR, bronquíolo respiratório; BT, bronquíolo terminal.) (Reproduzido, com autorização, de Staub NC: The physiology of pulmonary edema. Hum Pathol 1970;1:419.)

## VOLUMES, CAPACIDADES E A ESPIROGRAFIA NORMAL DOS PULMÕES

O volume de gás nos pulmões é dividido em volumes e capacidades, conforme demonstrado nas colunas à esquerda, da figura adiante. Os volumes pulmonares são primários: eles não se sobrepõem uns aos outros. O **volume total ($V_T$)** é a quantidade de gás inalado e exalado em cada respiração em repouso. O volume respiratório normal em uma pessoa de 70 kg é aproximadamente 350 a 400 mℓ. O **volume residual (VR)** é a quantidade de gás restante nos pulmões no final da expiração máxima. As capacidades pulmonares são compostas de dois ou mais volumes pulmonares. A **capacidade vital (CV)** é a quantidade total de gás que pode ser exalado após a inspiração máxima. Juntos, a capacidade vital e o volume residual constituem a **capacidade pulmonar total (CPT)**, ou a quantidade total de gás nos pulmões no final da inspiração máxima. A **capacidade funcional residual (CFR)** é a quantidade de gás nos pulmões no final de uma respiração total em repouso. **(CI, capacidade inspiratória; VRI, volume de reserva inspiratório; VRE, volume de reserva expiratório.)**

A espirografia à direita da figura é desenhada em tempo real. A primeira respiração total demonstra durar 5 s, indicando uma freqüência respiratória de 12 respirações/min. A manobra da **capacidade vital forçada (CVF)** começa com uma inspiração de CFR até CPT (com duração de 1 s), seguida de uma expiração forçada de CPT até VR (com duração de cerca de 5 s). A quantidade de gás expirado durante o primeiro segundo desta curva é o **volume expiratório forçado em 1 s ($VEF_1$)**. Pessoas normais expelem aproximadamente 80% do CVF no primeiro segundo. A relação entre $VEF_1$ e CVF (classificado como $VEF_1$%) está diminuída em pacientes com doenças pulmonares restritivas.




(Modificado e reproduzido, com autorização, de Staub NC: *Basic Respiratory Physiology*. Churchill Livingstone, 1991.)

***Quadro 9.2*** Defesas pulmonares

I. Defesas inespecíficas
  1. Mecanismos de drenagem
    a. Tosse
    b. "Escada rolante" mucociliar
  2. Secreções
    a. Traqueobrônquica (muco)
    b. Alveolar (surfactante)
    c. Componentes celulares (lisozima, complemento, proteínas surfactantes, defensinas)
  3. Defesas celulares
    a. Não-fagocitárias
      Epitélio das vias respiratórias de condução
      Epitélio respiratório terminal
    b. Fagocitárias
      Fagócitos sanguíneos (monócitos)
      Fagócitos teciduais (macrófagos alveolares)
  4. Defesas bioquímicas
    a. Inibidores da proteinase (inibidor da $\alpha_1$-protease, inibidor da leucoprotease secretória)
    b. Antioxidantes (p. ex., transferrina, lactoferrina, glutation, albumina)

II. Defesas imunológicas específicas
  1. Mediada por anticorpos (Respostas imunológicas dependentes do linfócito B)
    a. Imunoglobulina secretora (IgA)
    b. Imunoglobulinas séricas
  2. Apresentação de antígenos aos linfócitos
    a. Macrófagos e monócitos
    b. Células dendríticas
    c. Células epiteliais
  3. Respostas imunocelulares (dependentes do linfócito T)
    a. Mediada por citocina
    b. Citotoxicidade celular direta
  4. Respostas imunocelulares não-linfocitárias
    a. Dependente do mastócito
    b. Dependente do eosinófilo

## AUTO-AVALIAÇÃO

3. *Quais são os papéis do tecido conjuntivo e do sistema surfactante na função pulmonar?*
4. *Qual é o papel da ação ciliar do epitélio respiratório?*
5. *Por que são os brônquios médios, em vez das pequenas vias respiratórias, o principal local de resistência ao fluxo de ar nos pulmões?*
6. *Quais são as funções fisiológicas dos sistemas neurais eferentes pulmonares parassimpático, simpático e NANC?*
7. *Quais são as categorias dos receptores sensoriais aferentes vagais?*
8. *Quais são os diferentes papéis das artérias pulmonares e brônquicas?*
9. *Qual o mecanismo sensível apresentado pelas artérias pulmonares para combinar a perfusão alveolar com a ventilação?*
10. *Quais são os componentes do sistema de defesa inespecífico dos pulmões?*
11. *Quais são os componentes humorais e celulares do sistema de defesa imuno-específico dos pulmões?*

# FISIOLOGIA

No repouso, os pulmões recebem 4 ℓ/min de ar e 5 ℓ/min de sangue, os direciona para dentro de um diâmetro de 0,2 μm, e depois os devolve aos seus respectivos espaços. Na atividade física máxima, o fluxo pode aumentar para 100 ℓ/min de ventilação e 25 ℓ/min de débito cardíaco. Dessa forma, os pulmões desempenham sua função fisiológica primária de tornar o oxigênio disponível para o metabolismo nos tecidos e de remover o principal subproduto desse metabolismo: o dióxido de carbono. Os pulmões desempenham essa tarefa livres, em grande parte, do controle consciente, mantendo assim a $Paco_2$ dentro da tolerância de 5%. É uma proeza magnífica de aprofundamento evolutivo e de controle neural.

## Propriedades estáticas: complacência e recuo elástico

O pulmão mantém seu parênquima extremamente fino sobre uma enorme área de superfície por meio de uma intrincada arquitetura de suporte de colágeno e fibras de elastina. Anatomicamente, assim como fisiológica e funcionalmente, o pulmão é um órgão elástico.

Os pulmões inflam e desinflam em resposta às mudanças de volume da caixa torácica semi-rígida na qual estão suspensos. Uma analogia poderia ser inflar um fole de ferreiro puxando as alças separadamente, aumentando, desse modo, o volume dos foles, diminuindo a pressão e causando o influxo do ar. O ar entra nos pulmões quando a pressão do espaço pleural é reduzida pela expansão da parede torácica. O volume de ar que penetra nos pulmões depende da variação na pressão pleural e da **complacência** do sistema respiratório. A complacência é uma propriedade elástica intrínseca que relaciona uma alteração do volume a uma alteração da pressão. As complacências da parede torácica e dos pulmões contribuem para a complacência do sistema respiratório (Fig. 9.5). A complacência da parede torácica não se altera significativamente com o volume torácico, pelo menos dentro das variações fisiológicas. A complacência dos pulmões varia inversamente com o volume pulmonar. Na capacidade funcional residual (CFR), os pulmões são normalmente muito complacentes, aproximadamente 200 mℓ/cm $H_2O$. Portanto, uma redução de pressão de 5 cm de $H_2O$ no espaço pleural resultará em uma aspiração de 1 ℓ.

A tendência de um corpo deformável retornar à sua forma básica é seu **recuo elástico**. O recuo elástico da parede torácica é determinado pela forma e estrutura da caixa torácica. Dois componentes contribuem para o recuo elástico pulmonar. O primeiro é a elasticidade do tecido; o segundo está relacionado com as forças necessárias para alterar a forma da superfície de contato ar-líquido dos alvéolos (Fig. 9.6). A expansão dos pulmões requer a superação das forças da superfície local que são diretamente proporcionais à **tensão superficial** local. A tensão superficial é uma propriedade física que reflete uma maior atração entre as moléculas de um líquido do que entre as moléculas desse líquido e do gás adjacente. Na interface ar-líquido do pulmão, as moléculas de água são atraídas mais fortemente umas às outras do que ao ar acima delas. Isso cria uma força final que direciona as moléculas de água em conjunto na interface. Se a interface é esticada sobre uma superfície curva, essa força atua fechando a curvatura. A lei de Laplace quantifica essa força: a pressão necessária para manter a curva aberta (neste caso, representada por uma esfera) é diretamente proporcional à tensão superficial da interface e inversamente proporcional ao raio da esfera (Fig. 9.7).

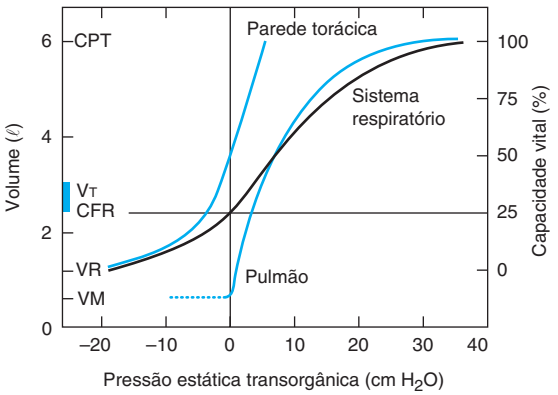



***Fig. 9.5*** Interação das propriedades volume-pressão dos pulmões e da parede torácica. O volume pulmonar em repouso (capacidade funcional residual [CFR]) representa o ponto de equilíbrio onde o recuo elástico do pulmão (tendência a cair para dentro) e a parede torácica (tendência para sair) estão exatamente balanceados. Outros volumes pulmonares também podem ser definidos pela referência a este diagrama. A capacidade pulmonar total (CPT) é o ponto onde os músculos inspiratórios não podem produzir força suficiente para superar o recuo elástico dos pulmões e da parede torácica. O volume residual (VR) é o ponto onde os músculos expiratórios não podem produzir força suficiente para superar o recuo elástico da parede torácica. A complacência é calculada verificando a inclinação dessas relações volume-pressão em um volume específico. Observe que a complacência pulmonar é maior para baixos volumes pulmonares, mas diminui consideravelmente acima de 66% da capacidade vital. (Reproduzido, com autorização, de Staub NC: *Basic Respiratory Physiology*. Churchill Livingstone, 1991.)

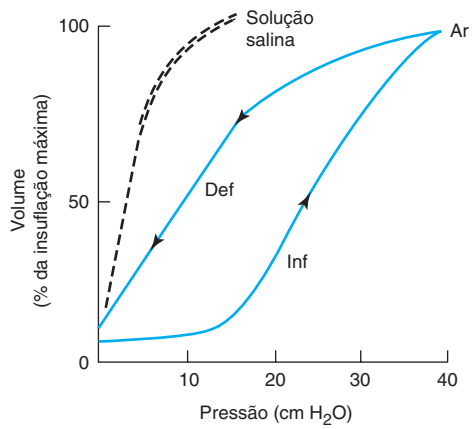



***Fig. 9.6*** Efeito das tensões superficiais sobre a complacência pulmonar: um simples experimento demonstrando o efeito da tensão superficial na interface ar-líquido dos pulmões extraídos de um gato. Quando inflados com solução salina, não existem forças superficiais a superar e os pulmões são mais complacentes, assim como não demonstram diferenças (histerese) entre as curvas de inflação e de deflação. Quando inflado com ar, a pressão necessária para distender o pulmão é maior em todos os volumes. A diferença entre as duas representa a contribuição das tensões superficiais. Existe também uma histerese pronunciada, que reflete o surfactante recrutado no líquido alveolar durante a inflação (Inf), onde ele posteriormente reduz as tensões superficiais durante a deflação (Def). (Reproduzido, com autorização, de Morgan TE: Pulmonary surfactant. N Engl J Med 1971;284:1185.)

O **surfactante** é uma mistura de fosfolipídios (predominantemente o dipalmitoilfosfatidilcoline [DPPC]) e proteínas. Essas moléculas hidrofóbicas deslocam as moléculas de água da interface ar-líquido, reduzindo assim a tensão superficial. Essa redução tem três implicações fisiológicas: primeiro, ela diminui a pressão de recuo elástico dos pulmões, minimizando, desse modo, a pressão necessária para inflá-los. Isto resulta na redução do trabalho de respiração. Segundo, permite que as forças de superfície variem com a área da superfície alveolar, promovendo assim a estabilidade alveolar e protegendo contra a atelectasia (Fig. 9.7). Terceiro, limita a redução da pressão hidrostática no interstício pericapilar, causada pela tensão superficial. Isto reduz as forças que promovem a transudação do líquido e a tendência ao acúmulo de edema intersticial.

Estados patológicos podem resultar de mudanças no recuo elástico do pulmão relacionado com um aumento na complacência (enfisema), um decréscimo na complacência (fibrose pulmonar; Fig. 9.8), ou uma ruptura do surfactante com um aumento nas tensões superficiais (síndrome da angústia respiratória na infância [SARI]).

## Propriedades dinâmicas: fluxo e resistência

A inflação dos pulmões deve superar três forças opositoras: o recuo elástico, incluindo as tensões superficiais; a inércia do sistema respiratório; e a resistência do fluxo de ar. Por ser a

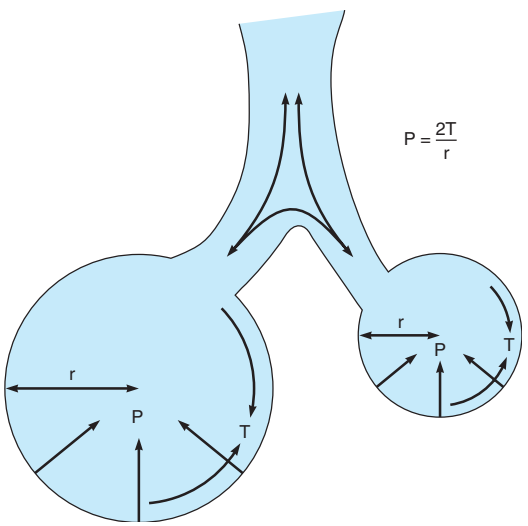



***Fig. 9.7*** A importância da tensão superficial. Se dois alvéolos conectados têm a mesma tensão superficial, então, quanto menor o raio, maior a pressão que tende a murchar a esfera. Isso pode levar à instabilidade alveolar, com unidades pequenas se esvaziando dentro das maiores. Caracteristicamente, os alvéolos não têm a mesma tensão superficial, porque elas variam de acordo com a área de superfície, como resultado da presença do surfactante. Uma vez que a concentração relativa do surfactante na camada superficial da esfera aumenta, na medida em que o raio da esfera diminui, o efeito do surfactante está aumentado nos baixos volumes pulmonares. Isso tende a contrabalançar o aumento da pressão necessária para manter os alvéolos abertos em volumes pulmonares menores estabilizando-os, porque, por outro lado, podem tender a se esvaziarem uns dentro dos outros. Desse modo, o surfactante, além de outras funções, protege contra o esvaziamento regional de unidades pulmonares, uma condição conhecida como atelectasia. (r, raio dos alvéolos; T, tensão superficial; P, pressão do gás.)

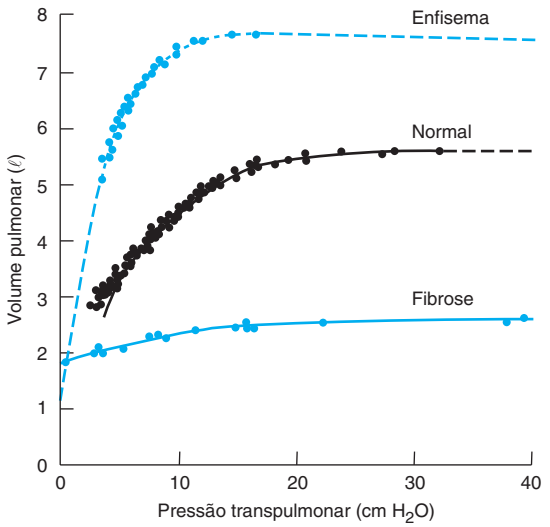



***Fig. 9.8*** As curvas estáticas pressão-volume expiratório em pessoas normais e em pacientes com enfisema e fibrose pulmonar. No enfisema, a anormalidade fisiológica subjacente é um aumento significativo na complacência pulmonar. Esses pacientes tendem a respirar com volumes pulmonares muito elevados. Aqueles com fibrose pulmonar apresentam pulmões não-complacentes e respiram com baixo volume pulmonar. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Pride NB, Mackem PT: Lung mechanics in disease. Em: Vol III, Parte 2, do *Handbook of Physiology*. Seção 3. Respiratory System. Fishman AP [editor]. American Physiological Society, 1986.)

inércia insignificante, o trabalho da respiração pode ser dividido entre o trabalho para superar as forças elásticas e o trabalho para superar a resistência ao fluxo.

A resistência ao fluxo depende da natureza do fluxo. Sob condições de **fluxo laminar** ou **aerodinâmico**, a resistência é descrita pela equação de Poiseuille: a resistência é diretamente proporcional ao comprimento da via respiratória e à viscosidade do gás, e inversamente proporcional ao raio elevado à quarta potência. Uma redução do raio da via respiratória pela metade induz a um aumento de 16 vezes na resistência do ar. O calibre da via respiratória é, por conseguinte, o principal determinante da resistência dessa via sob condições de fluxos laminares. Sob condições de **fluxo turbulento**, a pressão de direcionamento necessária a atingir uma dada taxa de fluxo é proporcional ao quadrado da taxa de fluxo. O fluxo turbulento depende também da densidade do gás e não da sua viscosidade.

A maior parte da resistência à respiração normal surge nos brônquios médios e não nos bronquíolos menores (Fig. 9.2). Existem dois motivos principais para esta descoberta que contraria as evidências. Primeiro, o fluxo de ar no pulmão normal não é laminar e sim turbulento, pelo menos da boca para as pequenas vias respiratórias periféricas. Desse modo, onde o fluxo é maior (no brônquio segmentar e subsegmentar), a resistência depende sobretudo das taxas de fluxo. Existe uma transição para fluxo laminar ao aproximar-se dos bronquíolos terminais, em conseqüência do aumento da área da seção reta e da diminuição das taxas de fluxo (Fig. 9.3). Nos bronquíolos respiratórios e nos alvéolos, não há um fluxo volumoso de gás e o seu movimento ocorre por difusão. Nas pequenas vias respiratórias periféricas, seu calibre é o principal determinante da resistência. O calibre das pequenas vias respiratórias periféricas é bastante pequeno, porém, repetitivas ramificações criam um grande número de pequenas vias respiratórias organizadas em paralelo. Sob condições normais, suas resistências se somam reciprocamente, diminuindo sua contribuição total para a resistência das vias respiratórias.

A resistência das vias respiratórias é determinada por diversos fatores. Muitos estados de doença afetam a tonicidade do músculo liso brônquico e causam **broncoconstrição**, produzindo um estreitamento anormal das vias respiratórias. As vias respiratórias também podem ser estreitadas por hipertrofia (bronquite crônica) ou infiltração (sarcoidose) de sua mucosa. Fisiologicamente, a tração radial do interstício pulmonar suporta as vias respiratórias e aumenta seus calibres à medida que aumenta o volume pulmonar. Contrariamente, com a diminuição do volume pulmonar, o calibre da via respiratória também diminui e a resistência ao fluxo do ar aumenta. Os pacientes com obstrução do fluxo de ar geralmente respiram com volumes pulmonares grandes, em um esforço para maximizar o recuo elástico pulmonar; isso aumenta o calibre da via respiratória e assim minimiza a resistência.

As análises em termos de fluxos laminares e turbulentos supõem que as vias respiratórias são tubos rígidos. Na verdade, eles são fortemente compressíveis. A compressibilidade das vias respiratórias as expõe ao importante fenômeno do **fluxo independente de esforço**. É uma antiga observação clínica que o nível de fluxo de ar durante a expiração pode ser aumentado, com esforço, apenas até determinado ponto. Além desse ponto, ulteriores aumentos no esforço não aumentam os níveis do fluxo. A explicação para esse fenômeno encontra-se no conceito de **ponto de igual pressão**.

A pressão pleural é geralmente negativa (subatmosférica) durante a respiração tranqüila. A pressão peribronquiolar que circunda as vias respiratórias condutoras reflete na pressão pleural. Dessa forma, durante a respiração tranqüila, as vias respiratórias são circundadas por pressão negativa que ajuda a mantê-las abertas. A pressão pleural e peribronquiolar podem se tornar positivas durante a expiração forçada. Nesse caso, as vias respiratórias são circundadas por pressão positiva. O ponto de igual pressão ocorre onde a pressão dentro da via respiratória equivale à pressão peribronquiolar que a circunda, conduzindo à instabilidade e ao potencial colapso da via respiratória (Fig. 9.9).

O ponto de igual pressão não é um local anatômico, mas um resultado funcional que ajuda a esclarecer diferentes mecanismos de obstrução do fluxo de ar. É devido à pressão condutora do fluxo de ar expiratório que o pulmão tem pressão de recuo elástico, uma redução na pressão de recuo conduzirá à cessação do fluxo nos volumes superiores dos pulmões. Os pacientes com enfisema perdem o recuo elástico do pulmão e podem ter o fluxo expiratório gravemente comprometido, mesmo com as vias respiratórias com calibre normal. Ao contrário, um aumento na pressão de recuo irá se opor à compressão dinâmica. Os pacientes com fibrose pulmonar podem ter um aumento anormal dos níveis de fluxo apesar dos volumes bastante reduzidos dos pulmões. A presença de doenças nas vias respiratórias aumenta a queda na pressão ao longo das vias respiratórias e pode gerar um ponto de igual pressão nos volumes superiores dos pulmões.

## O trabalho da respiração

A quantidade de energia necessária para manter os músculos respiratórios durante a respiração tranqüila é pequena, aproximadamente 2% do consumo de oxigênio basal. Em humanos normais, o aumento da ventilação consome relativamente pouco

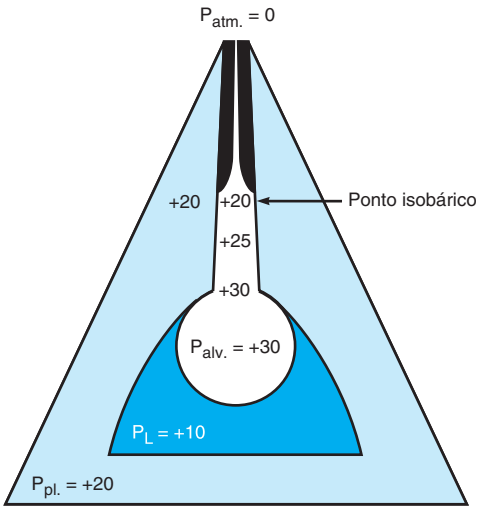



***Fig. 9.9*** O conceito de ponto isobárico. Para o ar fluir através de um tubo, deve haver uma diferença de pressão entre as duas extremidades. No caso de uma expiração forçada, com a glote aberta, essa pressão direcional é a diferença entre a pressão alveolar (a soma da pressão pleural e da pressão de recuo elástico do pulmão) e a pressão atmosférica (assumida como zero). A resistência de fricção causa uma diminuição dessa pressão direcional ao longo do comprimento das vias respiratórias condutoras. Em algum ponto, a pressão direcional pode se igualar à pressão peribrônquica circundante; nesse caso, a pressão transmural resultante é zero. Isso define o ponto isobárico. No fluxo para baixo (em direção à boca), a partir do ponto isobárico, a pressão fora da via respiratória é maior do que a pressão direcional no interior da via respiratória. Essa pressão negativa resultante tende a fechar a via respiratória, resultando na compressão dinâmica. Quanto mais forçadamente se expira, mais se aumenta a pressão circundante das vias respiratórias passíveis de colapso. O fluxo se torna independente do esforço. ($P_{pl.}$, pressão pleural; $P_L$, pressão de recuo elástico do pulmão; $P_{alv.}$, pressão alveolar; $P_{atm.}$, pressão atmosférica.)

oxigênio até que atinja 70 ℓ/min. Nos pacientes com doenças pulmonares, as necessidades energéticas são maiores no repouso e aumentam significativamente durante os exercícios. Os pacientes com enfisema podem não estar aptos a superar o dobro das suas ventilações, porque o oxigênio necessário para a respiração excede o adicional disponível para o corpo.

Uma ventilação-minuto constante pode ser alcançada através de múltiplas combinações entre freqüências respiratórias e volumes de ar respirados. As duas componentes do trabalho respiratório — forças elásticas e resistência ao fluxo de ar — são afetadas de maneiras opostas pelas mudanças na freqüência e na profundidade da respiração. A resistência elástica é minimizada pela respiração rápida, superficial; as forças de resistência são minimizadas pela respiração lenta, de grande volume de ar respirado. A Fig. 9.10 mostra como essas duas componentes podem ser somadas para oferecer um trabalho total de respiração para diferentes freqüências em uma ventilação-minuto constante. O ponto de ajuste da respiração é aquele em que o trabalho total de respiração é minimizado. Em humanos normais, isso ocorre com uma freqüência de aproximadamente 15 respirações/min. Em diferentes doenças, esse modelo é alterado para compensar a anormalidade fisiológica subjacente.

## Distribuição ventilação-perfusão

O ar inalado não é distribuído igualmente para todas as regiões do pulmão. No indivíduo saudável, isso se deve principalmente à geometria fractal das ramificações repetitivas das vias respiratórias e vasos, e aos efeitos da gravidade sobre a pressão pleural. A pressão pleural varia do ápice à base do pulmão em aproximadamente 0,25 cm $H_2O$/cm. Ela é mais negativa no ápice e mais positiva na base. O efeito é substituído por uma distribuição anteroposterior no decúbito dorsal e muito diminuído (porém não-abolido) em ambientes de gravidade zero.

A ventilação regional é dependente da pressão regional pleural (Fig. 9.11). O aumento da pressão negativa no ápice pulmonar causa maior expansão dos alvéolos apicais. Dada a forma da curva pressão-volume do pulmão, a complacência pulmonar é

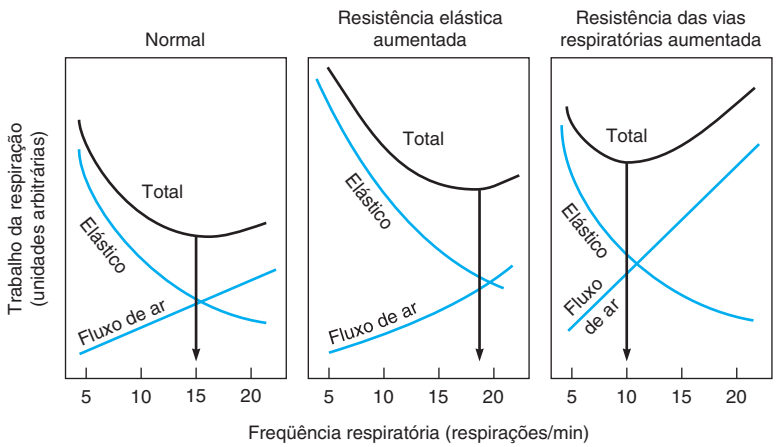



***Fig. 9.10*** Minimizando o trabalho de respiração. Este diagrama divide o trabalho total de respiração para a mesma ventilação mínima entre os componentes elástico e resistente. Nos estados patológicos que aumentam a força elástica (p. ex., fibrose pulmonar), o trabalho total é diminuído pela respiração rápida e superficial; com o aumento da resistência das vias respiratórias (p. ex., bronquite crônica), o trabalho total é diminuído pela respiração lenta e profunda. (Reproduzido, com autorização, de Nunn JF: *Nunn's Respiratory Physiology*, 4ª ed., Butterworth-Heinemann, 1993.)

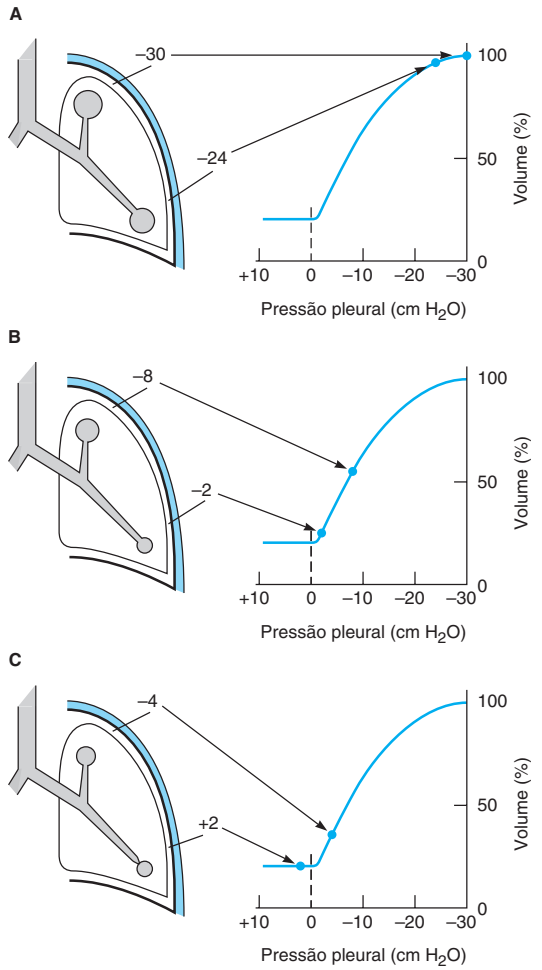



***Fig. 9.11*** Distribuição da ventilação nos diferentes volumes pulmonares. O efeito da gravidade e o peso do pulmão fazem com que a pressão pleural se torne mais negativa em direção ao ápice pulmonar. O efeito dessa mudança na pressão é aumentar a expansão do alvéolo apical. **A**: capacidade pulmonar total. Nos volumes pulmonares maiores, a curva de complacência pulmonar é achatada; os alvéolos estão quase homogeneamente expandidos, porque diferenças de pressões causam pequenas alterações no volume pulmonar. **B**: capacidade funcional residual. Durante a respiração serena, os lobos inferiores estão na parte mais elevada da curva volume-pressão. Essa complacência aumentada nos pequenos volumes justifica porque a ventilação na CFR é preferencialmente distribuída para os lobos inferiores. **C**: volume residual. Abaixo da capacidade funcional residual (CFR), pode haver unidades pulmonares dependentes, que são expostas a pressões pleurais positivas. Essas unidades podem se esvaziar, acarretando áreas pulmonares que são perfundidas, mas não são ventiladas. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Murray JF: *The Normal Lung*, 2ª ed., Saunders, 1986.)

maior nos volumes inferiores, e a ventilação é preferencialmente distribuída aos lobos inferiores na CFR.

O fluxo de sangue pulmonar é um sistema de baixa pressão que funciona em um campo gravitacional através de 30 cm verticais. A distribuição do fluxo de sangue para os pulmões não é uniforme sob condições de repouso. Na posição vertical, há um acréscimo quase linear no fluxo de sangue do ápice para a base pulmonar. Os detalhes da distribuição estão retratados na Fig. 9.12.

Além da gravidade, múltiplos fatores regulam o fluxo de sangue. O mais importante é a **vasoconstrição pulmonar hipóxica**. As células do músculo liso das arteríolas pulmonares são sensíveis ao $P_{CO_2}$ alveolar (muito mais do que ao $P_{CO_2}$ arterial). À medida que o $P_{CO_2}$ alveolar cai, ocorre uma constrição arteriolar, um aumento na resistência local ao fluxo e uma redistribuição do fluxo para as regiões de alto $P_{O_2}$ alveolar. Esse é um mecanismo extremamente eficaz quando regionalizado. Ele pode diminuir bastante o fluxo sanguíneo local sem um aumento significativo da pressão arterial pulmonar média, quando afeta menos de 20% da circulação pulmonar. A hipoxia alveolar global resulta em hipertensão pulmonar.

## A associação ventilação-perfusão

O papel funcional dos pulmões é colocar o ar ambiente bem próximo do sangue em circulação para permitir a troca gasosa por difusão simples. Para conseguir isso, o ar e o fluxo sanguíneo devem ser direcionados para o mesmo local, ao mesmo tempo. Em outras palavras, a ventilação e a perfusão devem ser associadas. Uma falha na associação entre a ventilação e a perfusão, ou **dissociação $\dot{V}/\dot{Q}$**, está subjacente à maior parte das anormalidades na troca de $O_2$ e $CO_2$.

No indivíduo normal, o volume ventilatório típico em repouso é de 6 ℓ/min. Aproximadamente 33% desta quantidade preenche as vias respiratórias condutoras e constitui o espaço morto ou a ventilação desperdiçada. Portanto, a ventilação alveolar no repouso é de cerca de 4 ℓ/min, enquanto o fluxo sanguíneo arterial pulmonar é de 5 ℓ/min. Isso produz uma relação global de 0,8 entre a ventilação e a perfusão. Como mencionado anteriormente, nem a ventilação nem a perfusão são homogeneamente distribuídas. No repouso, ambas são preferencialmente distribuídas às regiões que necessitam, ainda que o aumento no fluxo dependente da gravidade seja mais marcante na perfusão do que na ventilação. Portanto, a relação entre a ventilação e a perfusão é mais elevada no ápice e mais baixa na base (Fig. 9.13).

As alterações na distribuição das relações entre a ventilação e a perfusão são extremamente importantes e subjacentes à diminuição funcional em vários estados patológicos. A distribuição pode favorecer relações $\dot{V}/\dot{Q}$ altas, sendo o espaço morto alveolar a situação extrema (ventilação sem perfusão, ou $\dot{V}/\dot{Q} = \infty$); ou relações $\dot{V}/\dot{Q}$ baixas, sendo o *shunt* a situação extrema (perfusão sem ventilação, ou $\dot{V}/\dot{Q} = 0$). Estas duas alterações afetam diferentemente a função respiratória.

Em indivíduos normais em repouso, aproximadamente 33% da ventilação serve para preencher as vias respiratórias condutoras principais. Esse é o **espaço anatômico morto**; ele representa a ventilação para as áreas que não participam da troca gasosa. Se as regiões pulmonares de troca gasosa são ventiladas, porém não-perfundidas, como pode ocorrer na embolia pulmonar ou em várias formas de doença vascular pulmonar, essas regiões também falham em operar a troca gasosa. Elas são referidas como **espaços mortos alveolares**, ou **ventilação desperdiçada** (Fig. 9.14, painel inferior). Funcionalmente, alguma porcentagem do trabalho respiratório suporta então a ventilação que não participa da troca gasosa, reduzindo assim a eficiência global da ventilação. Na ausência da compensação respiratória, um aumento do espaço morto alveolar irá causar distúrbios tanto na $P_{O_2}$, como na $P_{CO_2}$ arteriais: a $P_{aO_2}$ irá diminuir e $P_{aCO_2}$ irá aumentar. No entanto, devido ao centro de controle respiratório ser extremamente sensível a pequenas mudanças na $P_{aCO_2}$, a resposta mais comum a um aumento na

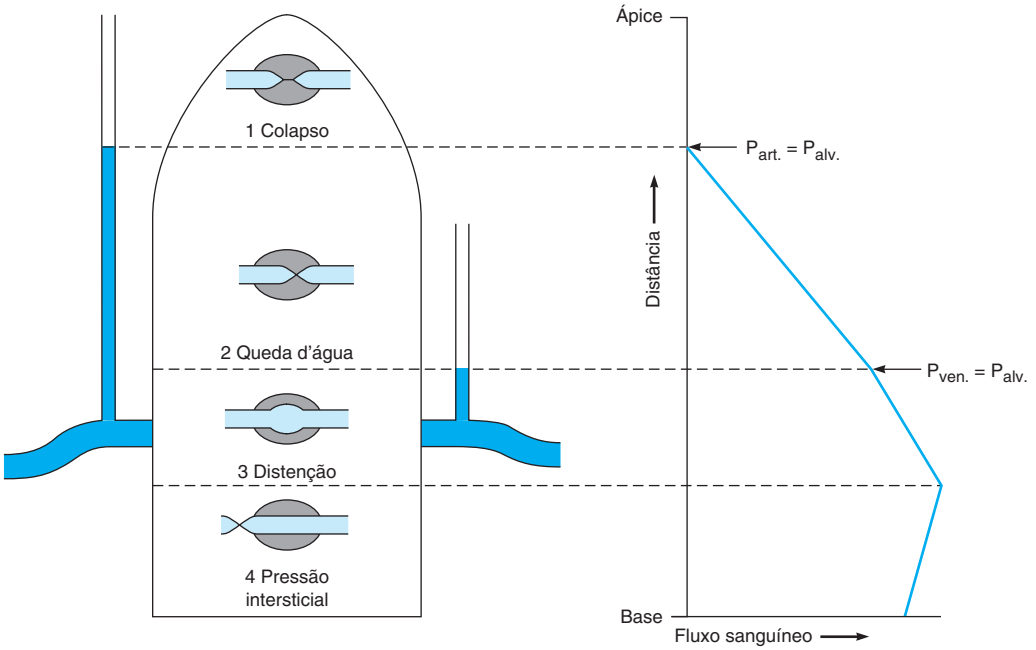



***Fig. 9.12*** Efeito da alteração na pressão hidrostática sobre a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar. O fluxo sanguíneo capilar em diferentes regiões do pulmão é governado por três pressões: pressão arterial pulmonar, pressão venosa pulmonar e pressão alveolar. A pressão arterial pulmonar deve ser maior que a venosa para manter a perfusão para a frente; existem, portanto, três arranjos possíveis dessas variáveis: **Zona 1:** $P_{alv.} > P_{art.} > P_{ven.}$. Não há perfusão capilar nas áreas onde a pressão alveolar é maior que a pressão da perfusão capilar. Em razão de a pressão alveolar ser normalmente zero, isto só ocorre onde a pressão arterial pulmonar média é menor que a distância vertical a partir da artéria pulmonar. **Zona 2:** $P_{art.} > P_{alv.} > P_{ven.}$. A pressão arterial pulmonar excede a pressão alveolar, porém a pressão alveolar excede a pressão venosa pulmonar. A pressão direcional ao longo dos capilares é dissipada pela resistência ao fluxo, até que a pressão transmural seja negativa e ocorra a compressão. Então, esta zona de colapso regula o fluxo, que é intermitente e dependente das variações da pressão venosa pulmonar. **Zona 3:** $P_{art.} > P_{ven.} > P_{alv.}$. O fluxo é independente da pressão alveolar, porque a pressão venosa pulmonar excede a pressão atmosférica. **Zona 4:** zona de compressão extra-alveolar. Em regiões dependentes do pulmão, a pressão intersticial pulmonar pode exceder a pressão arterial pulmonar. Nesse caso, o fluxo capilar é determinado pela compressão dos vasos extra-alveolares. O lado direito do diagrama mostra uma distribuição quase contínua do fluxo sanguíneo do topo do pulmão até a base, demonstrando que no pulmão normal não existem zonas individualizadas. O pulmão normal humano em CFR expande 30 cm verticais, metade desta distância está acima da artéria pulmonar e do átrio esquerdo; e pressões arteriais pulmonares representativas são de 11 a 33 cm $H_2O$, com uma média de 19 cm de $H_2O$. Portanto, em humanos na posição ortostática, não existe nenhuma zona 1 fisiológica, sendo a diástole tardia uma possível exceção. A pressão atrial esquerda varia 11 cm $H_2O$ e é suficiente para criar condições de zona 3 nos 66% da distância entre o coração e o ápice pulmonar. No entanto, em pacientes que se submetem à ventilação mecânica de pressão positiva, a pressão alveolar não é atmosférica. Sob condições de pressão final expiratória positiva (PFEP), a $P_{alv.}$ pode ser de 15 a 20 cm $H_2O$. Isso altera potencialmente toda a distribuição do fluxo de sangue pulmonar. (Reproduzido, com autorização, de Murray JF: *The Normal Lung*, 2ª ed., Saunders, 1986.)

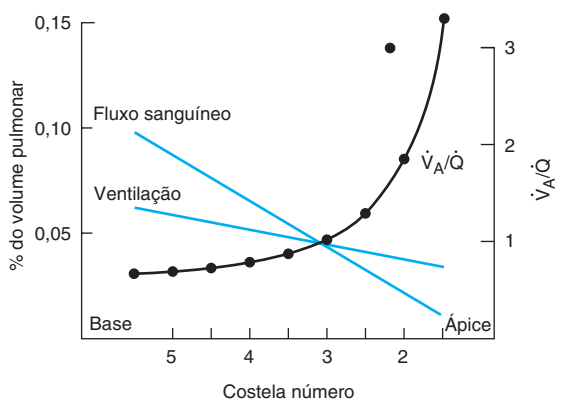



***Fig. 9.13*** Variação da distribuição da ventilação-perfusão da base para o ápice pulmonar. As duas linhas retas refletem o progressivo aumento da ventilação e da perfusão. A inclinação é mais pronunciada para a perfusão. Portanto, a relação entre a ventilação e a perfusão é menor na base e maior no ápice. (Reproduzido, com autorização, de West JB: *Respiratory Physiology: The essentials*, 4ª ed., Williams e Wilkins, 1990.)

ventilação desperdiçada é um aumento na ventilação-minuto total, que mantém a $P_{aCO_2}$ quase constante. A $P_{aO_2}$ está normal ou pode estar diminuída, se a fração de ventilação desperdiçada for grande. A A–a $\Delta P_{O_2}$ está aumentada (ver discussão adiante).

Um *shunt* ocorre quando a ventilação é eliminada, porém a perfusão continua, como pode acontecer com o pulmão atelectasiado ou em áreas de consolidação pulmonar (alvéolos preenchidos com líquido ou restos infectados) (Fig. 9.14, painel B). Tal *shunt* direita-esquerda permite que o sangue venoso misturado passe para a circulação arterial sistêmica sem entrar em contato com o gás alveolar. Isso causa caracteristicamente uma queda, tanto na $P_{O_2}$ como na $P_{CO_2}$. A causa pode ser observada no diagrama: a unidade respiratória remanescente é hiperventilada em relação ao seu fluxo sanguíneo (seta grande).

A hiperventilação de algumas regiões do pulmão pode compensar um *shunt* através de outras regiões, mas apenas por um possível aumento da $P_{CO_2}$ e não pela queda na $P_{O_2}$. A razão está logo a seguir: o $CO_2$ contido no sangue está linearmente relacionado e é inversamente proporcional à ventilação alveolar. A ventilação aumentada em uma unidade respiratória pode

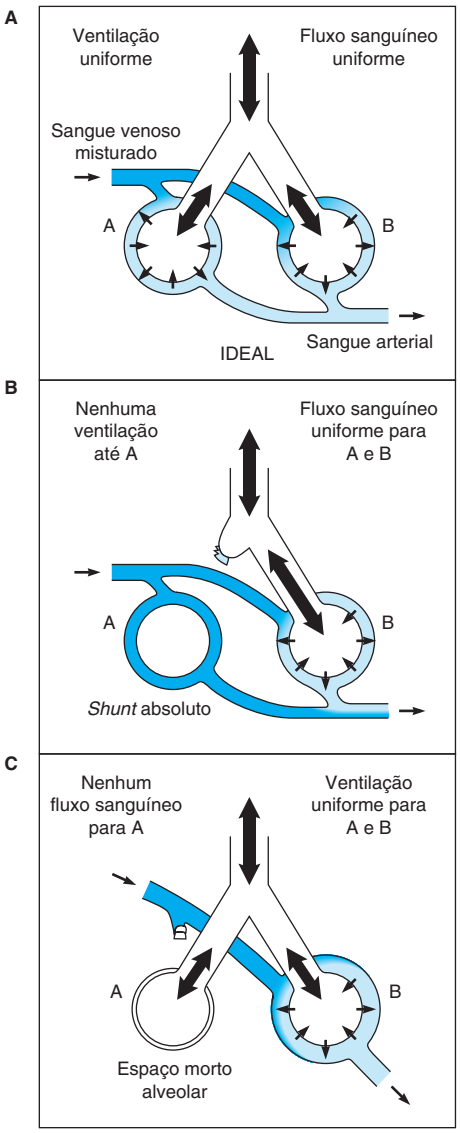
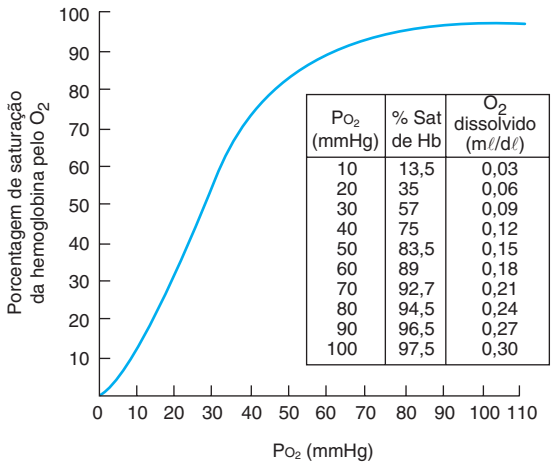



***Fig. 9.14*** Três modelos de relação ventilação-perfusão. Nesta representação esquemática, os círculos representam as unidades respiratórias, com tubos retratando as vias respiratórias condutoras. Os canais coloridos representam o fluxo sanguíneo pulmonar, que entra no leito capilar como sangue venoso misturado (escuro) e o deixa como sangue arterial (claro). As setas grandes demonstram a distribuição do gás inspirado; as setas pequenas mostram a difusão de $O_2$ e $CO_2$. No caso idealizado (A), as $P_{O_2}$ e $P_{CO_2}$ que deixam ambas as unidades são idênticas. Ver B e C. Ver o texto para detalhes. (Reproduzido, com autorização, de Comroe J: *Physiology of Respiration*, 2ª ed., Year Book, 1974.)

reduzir o $CO_2$ contido no sangue que deixa aquela unidade. O conteúdo de $CO_2$ da mistura é a média das duas unidades. Por ser a $P_{CO_2}$ diretamente proporcional ao conteúdo de $CO_2$, o conteúdo reduzido de $CO_2$ das unidades hiperventiladas compensa a falta de ventilação do espaço morto.

O conteúdo de $O_2$ no sangue não é linearmente relacionado com a ventilação alveolar (Fig. 9.15). O formato sigmóide da curva de dissociação oxigênio-hemoglobina indica que o sangue é quase totalmente saturado com oxigênio na ventilação basal. O aumento da ventilação em uma das unidades respiratórias não aumenta significativamente o $O_2$ contido no sangue que




| $P_{O_2}$ (mmHg) | % Sat de Hb | $O_2$ dissolvido (mℓ/dℓ) |
|---|---|---|
| 10 | 13,5 | 0,03 |
| 20 | 35 | 0,06 |
| 30 | 57 | 0,09 |
| 40 | 75 | 0,12 |
| 50 | 83,5 | 0,15 |
| 60 | 89 | 0,18 |
| 70 | 92,7 | 0,21 |
| 80 | 94,5 | 0,24 |
| 90 | 96,5 | 0,27 |
| 100 | 97,5 | 0,30 |

***Fig. 9.15*** Curva de dissociação hemoglobina-oxigênio. pH 7,40, temperatura 38°C. (Reproduzido, com autorização, de Comroe JH Jr *et al.*: *The Lung: Clinical Physiology and Pulmonary Function*, 2ª ed., Year Book, 1962.)

deixa aquela unidade. O conteúdo de $O_2$ no sangue que deixa uma área com baixa relação $\dot{V}/\dot{Q}$ é a média entre o conteúdo normal de oxigênio no sangue e o conteúdo de oxigênio contido no sangue não-saturado, do *shunt*. O conteúdo reduzido de oxigênio da mistura tende a permanecer na porção íngreme da curva de dissociação oxigênio-hemoglobina. O resultado é que pequenas quedas no conteúdo de oxigênio levam a grandes quedas na $P_{O_2}$.

A dissociação ventilação-perfusão ocorre comumente entre os extremos dos *shunts* e a ventilação desperdiçada. O efeito das mudanças na distribuição das relações $\dot{V}/\dot{Q}$ sobre os gases do sangue arterial pode ser prognosticado a partir da discussão das circunstâncias limítrofes (Fig. 9.16). No alto da Fig. 9.16 se encontra uma unidade respiratória onde em um lado (B) a ventilação foi reduzida mas a perfusão foi mantida. Isso define uma área de baixa relação $\dot{V}/\dot{Q}$. O efeito sobre a função pulmonar pode ser entendido através de sua divisão em uma área com uma relação $\dot{V}/\dot{Q}$ normal (A) e outra área com sangue *shuntado* (C). O efeito fisiológico das áreas com baixa relação $\dot{V}/\dot{Q}$ é similar ao efeito dos *shunts*: hipoxemia sem hipercapnia. A diferença entre eles também pode ser vista nesses esquemas. O sangue *shuntado* passa sem contato com o ar inspirado; portanto, nenhuma quantidade adicional de oxigênio fornecido ao ar inspirado irá reverter a queda da $P_{O_2}$ arterial sistêmica. Uma área de baixa relação $\dot{V}/\dot{Q}$ entra em contato com o ar inspirado e pode ser revertida com o aumento de oxigênio inspirado. O *shunt* verdadeiro é o caso limítrofe de uma área com baixa $\dot{V}/\dot{Q}$ onde a relação é igual a zero.

Na base da Fig. 9.16 se encontra uma unidade respiratória onde de um lado o fluxo sanguíneo estaria diminuído (B), porém a ventilação foi mantida. Isso define uma área com uma elevada $\dot{V}/\dot{Q}$. O efeito na função pulmonar pode ser entendido através da divisão da unidade em uma área com uma relação $\dot{V}/\dot{Q}$ normal (A) e (desta vez) uma área de ventilação desperdiçada (C). Conforme esperado, o efeito das elevadas relações $\dot{V}/\dot{Q}$ é aumentar a quantidade de ventilação necessária para manter a $P_{CO_2}$ arterial normal. Em decorrência do sistema de controle da respiração ser bastante sensível a pequenas mudanças na $P_{aCO_2}$ e os pulmões apresentarem uma enorme capacidade de excesso, o efeito fisiológico de áreas com elevada relação $\dot{V}/\dot{Q}$ é aumentar a respiração para manter a $P_{aCO_2}$. Isso pode ser feito de

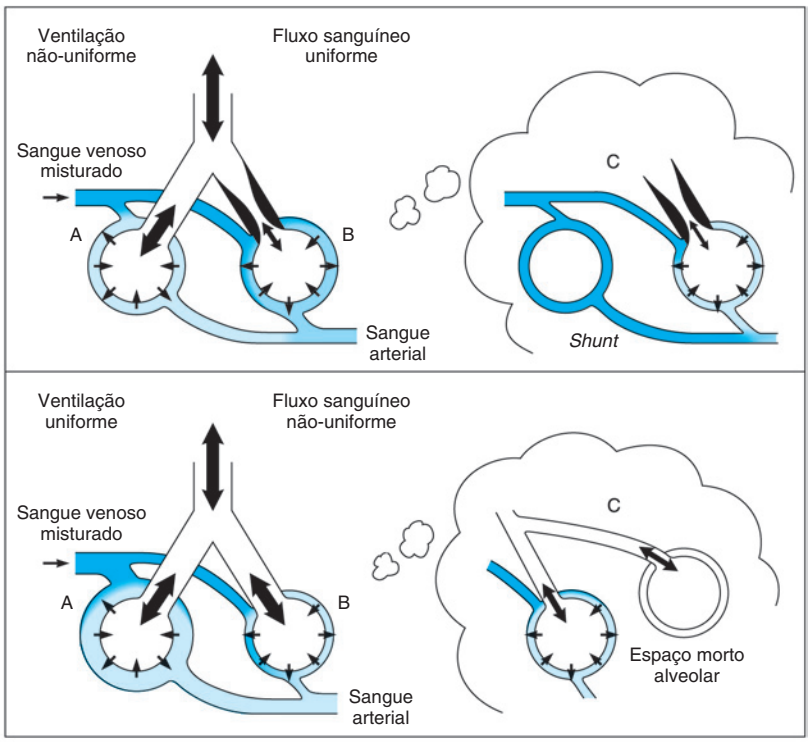



***Fig. 9.16*** **Dissociação ventilação-perfusão. (Áreas escuras, desoxigenadas; áreas claras, oxigenadas.) Ver o texto para detalhes.** (Reproduzido, com autorização, de Comroe J: *Physiology of Respiration*, 2ª ed., Year Book, 1974.)

forma inconsciente, e se transforma em um problema clínico quando o indivíduo não consegue manter uma ventilação-minuto aumentada.

Os gases do sangue arterial detectam os principais distúrbios da função respiratória. Uma tentativa de estimar anormalidades mais sutis das trocas gasosas corresponde ao cálculo da diferença entre as $Po_2$ alveolar e arterial. Isso é referido como A–a $\Delta Po_2$ ou A–a $Do_2$. Durante a associação $\dot{V}/\dot{Q}$ normal, a membrana alveolar-capilar permite um equilíbrio completo entre as tensões de oxigênio no alvéolo e no final do capilar. Não obstante, existe um pequeno A–a $\Delta Po_2$ nos indivíduos normais como um resultado de *shunt* direita-esquerda através das veias brônquicas e das veias de Thebesius da cavidade esquerda do coração. Isso responde por aproximadamente 2% do débito cardíaco em repouso e leva a uma A–a $\Delta Po_2$ normal de 5 a 8 mmHg. Aumentando a fração da concentração do oxigênio inspirado ($Fio_2$) se aumenta este valor: uma A–a $\Delta Po_2$ normal respirando 100% de oxigênio é aproximadamente 100 mmHg. Um aumento no A–a $\Delta Po_2$ reflete as áreas de baixa relação $\dot{V}/\dot{Q}$, incluindo os *shunts*. Isso aumenta com a idade, possivelmente como um resultado do fechamento das vias respiratórias dependentes com uma conseqüente alteração em direção às baixas relações $\dot{V}/\dot{Q}$ .

## Controle da respiração

Os pulmões inflam e desinflam passivamente em resposta às mudanças na pressão pleural. Portanto, o controle sobre a respiração situa-se no controle dos músculos estriados — principalmente o diafragma, mas também os intercostais e a parede abdominal — que alteram a pressão pleural.

Esses músculos estão tanto sob o controle autônomo, como o voluntário. O ritmo da respiração espontânea é originado no tronco cerebral, especificamente em vários grupos de neurônios interconectados na medula. A pesquisa sobre a geração do ritmo respiratório identificou que ele se origina nos neurônios no complexo pré-Bötzinger. Eles são inspiratórios ou expiratórios e podem disparar cedo, tarde ou de modo acelerado durante o ciclo respiratório. O seu resultado integrado é um sinal eferente através do nervo frênico (diafragma) e nervos espinhais (intercostais e parede abdominal) para gerar a contração e o relaxamento rítmicos da musculatura respiratória. O resultado é a respiração espontânea sem controle consciente. No entanto, pelo acompanhamento da respiração, o leitor ou a leitora poderá controlar sua respiração. A alimentação, a fala, o canto, o nado, a defecação, todas dependem do controle voluntário sobre a respiração automática.

### A. Estímulo Sensorial

A freqüência, a profundidade e o tempo da respiração espontânea são modificados pela informação fornecida ao centro respiratório, tanto pelo sensores químicos, como pelos mecânicos (Fig. 9.17).

Existem quimiorreceptores na vascularização periférica e no interior do tronco cerebral. Os quimiorreceptores periféricos são os corpos carotídeos, localizados na bifurcação das artérias carótidas comuns e os corpos aórticos, próximos ao arco da aorta. Os corpos carotídeos são particularmente importantes nos humanos. Eles funcionam como sensores da oxigenação arterial. Há um aumento gradativo no disparo do corpo carotídeo em resposta a uma diminuição da $Pao_2$. Essa resposta é mais acentuada abaixo de 60 mmHg. Um aumento na $Paco_2$ ou uma queda no pH arterial potencializa a resposta do corpo carotídeo às diminuições da $Pao_2$.

Nos humanos, os corpos carotídeos são os únicos responsáveis pela ventilação aumentada observada em resposta à hipoxia.

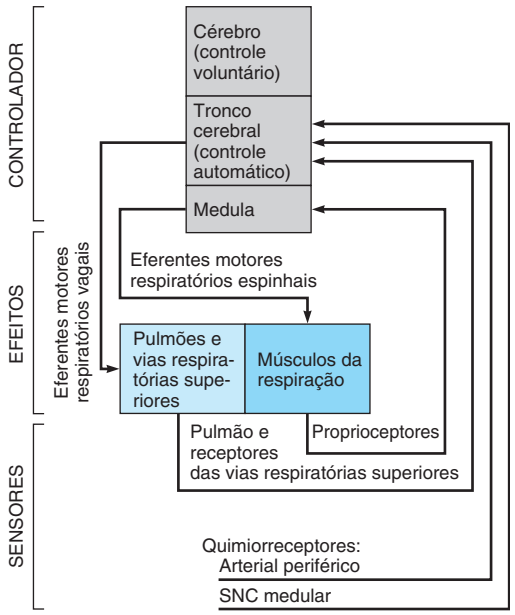



***Fig. 9.17*** Representação esquemática do sistema de controle respiratório. As correlações entre o controlador do SNC, os efetores e os sensores estão demonstradas, assim como as conexões entre esses componentes. (Reproduzido, com autorização, de Berger AJ *et al*.: Regulation of respiration. N Engl J Med 1977; 297:92, 138, 194.)

A ressecção bilateral do corpo carotídeo, que tem sido efetuada para o tratamento da dispnéia incapacitante e pode ocorrer como uma conseqüência não-intencional da tromboendoarterectomia da carótida, resulta em uma perda completa desse controle ventilatório hipóxico. A resposta a um aumento na $Paco_2$ permanece intacta. Os quimiorreceptores centrais medeiam a resposta às mudanças na $Paco_2$. Existe uma crescente evidência de que esses quimiorreceptores estejam amplamente dispersos através do tronco cerebral. Eles são separados dos neurônios que geram o ritmo respiratório. O aumento da resposta ventilatória à elevação da $Paco_2$ é mediada pelas mudanças nos quimiorreceptores do pH. A barreira hematencefálica permite a livre difusão do $CO_2$, mas não dos íons de hidrogênio. O $CO_2$ é hidratado para ácido carbônico, o qual ioniza e diminui o pH do cérebro. Os quimiorreceptores centrais provavelmente respondem a essas mudanças na concentração de íons de hidrogênio intracelular.

Existem vários receptores elásticos pulmonares localizados no músculo liso e na mucosa das vias respiratórias, cujas fibras aferentes são levadas para o nervo vago. Eles descarregam em resposta à distensão pulmonar. O aumento de volume pulmonar diminui a freqüência respiratória aumentando o tempo expiratório. Isso é conhecido como o reflexo de Hering-Breuer. Existem fibras C amielínicas localizadas próximas aos capilares pulmonares (daí o nome de receptores justacapilares [J]). Essas fibras estão em repouso durante a respiração normal, mas podem ser diretamente estimuladas pela administração intravenosa de fármacos irritantes, como a capsaicina. Eles parecem estimular o aumento do esforço respiratório no edema intersticial e na fibrose pulmonar. O movimento esquelético, transmitido pelos propriorreceptores das articulações, músculos e tendões, causa um aumento na respiração e pode ter algum papel na elevação da ventilação relacionada com o exercício. Finalmente, existem receptores musculares fusiformes no diafragma e nos músculos intercostais, que fornecem a retroalimentação para a força muscular. Eles podem estar envolvidos na sensação de dispnéia quando o trabalho da respiração é desproporcional à ventilação.

## B. Respostas Integradas

Sob condições normais em pessoas saudáveis, a concentração de íons de hidrogênio na região dos quimiorreceptores centrais determina o esforço respiratório. Mudanças no pH do quimiorreceptor são amplamente determinadas pela $Paco_2$. Sob condições normais, a $Pao_2$ não é uma parte importante do controle basal do esforço respiratório.

A respiração é estimulada pela queda da $Pao_2$, pelo aumento da $Paco_2$, ou pelo aumento da concentração de íons de hidrogênio no sangue arterial (queda do pH arterial).

A ventilação aumenta aproximadamente 2 a 3 $\ell$/min a cada 1 mmHg acrescentado na $Paco_2$. Essa resposta (Fig. 9.18) ocorre primeiro através da sensibilização dos receptores do corpo carotídeo. O corpo carotídeo aumentará seus disparos em resposta a um acréscimo na $Paco_2$, até mesmo na ausência de mudanças na $Pao_2$. Isso responde por aproximadamente 15% da resposta ventilatória à hipercapnia. A maioria das respostas é mediada pelas mudanças no pH na região dos quimiorreceptores centrais. Mudanças no pH arterial são aditivas às mudanças na $Paco_2$. As curvas de resposta ao $CO_2$ em condições de acidose metabólica têm um declive idêntico, mas são deslocadas para a esquerda. A resposta ventilatória ao aumento da $Paco_2$

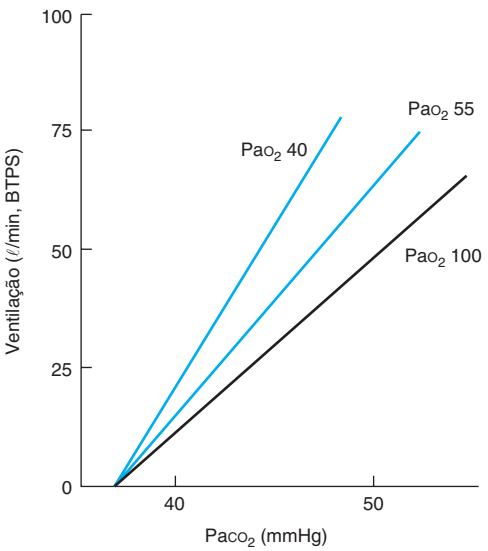



***Fig. 9.18*** Resposta ventilatória ao $CO_2$. As curvas representam mudanças na ventilação mínima *versus* mudanças na $Pco_2$ inspirada, para valores diferentes de $Po_2$ alveolar. Existe um aumento linear da ventilação com o aumento da $Pco_2$. A taxa de aumento é maior para valores menores da $Po_2$, mas as curvas iniciam de um ponto comum onde a ventilação deveria cessar em resposta à $Pco_2$ diminuída. Em humanos acordados, o despertar mantém a ventilação, mesmo quando a $Pco_2$ cai abaixo desse nível; quando levemente anestesiado, a apnéia pode ocorrer. No caso da acidose metabólica, o ponto de interseção é deslocado para a esquerda, porém a inclinação das linhas permanece aparentemente inalterada. Isso indica que os efeitos da acidose metabólica são separados e somados aos efeitos de acidose respiratória. (TPCS, temperatura e pressão corporal, saturada com vapor d'água.) (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

diminui com a idade, com o sono, com o condicionamento aeróbico e com o aumento do trabalho respiratório.

A resposta individual à hipoxemia é extremamente variável. Normalmente, existe um pequeno aumento da ventilação até que a $Pa_{O_2}$ caia abaixo de 50 a 60 mmHg. Neste ponto, existe um rápido aumento na ventilação que alcança seu máximo em aproximadamente 32 mmHg. Abaixo deste nível, decréscimos ulteriores na $Pa_{O_2}$ levam à diminuição da ventilação. A resposta à hipoxia é afetada pela $Pa_{CO_2}$. Um aumento na $P_{CO_2}$ alveolar irá alterar a curva de resposta isocapnêmica ao $O_2$ para cima e para a direita (Fig. 9.19).

Uma queda na concentração arterial de íons de hidrogênio aumenta a ventilação-minuto. Essa resposta resulta principalmente da estimulação dos corpos carotídeos e é independente das mudanças na $Pa_{CO_2}$. Na ausência de corpos carotídeos, existe uma resposta à acidose metabólica grave. Supõe-se que essa resposta é mediada pelos quimiorreceptores centrais; isso pode representar uma quebra da barreira hematencefálica.

### C. Situações Especiais

**1. Hipercapnia crônica —** nos pacientes com hipercapnia crônica, o pH cerebral volta ao normal através das alterações compensatórias nos níveis de bicarbonato. Isso torna os quimiorreceptores centrais menos sensíveis a posteriores mudanças na $Pa_{CO_2}$ arterial. Nessa situação, a ventilação mínima de um paciente pode depender dos estímulos tônicos dos corpos carotídeos. Se a esses pacientes forem administradas elevadas concentrações de oxigênio inspirado, isso poderá reduzir a resposta do corpo carotídeo e levar a uma queda na ventilação-minuto. Em casos raros, pode ser grave o suficiente para causar um rápido acréscimo na $Pa_{CO_2}$ e o coma.

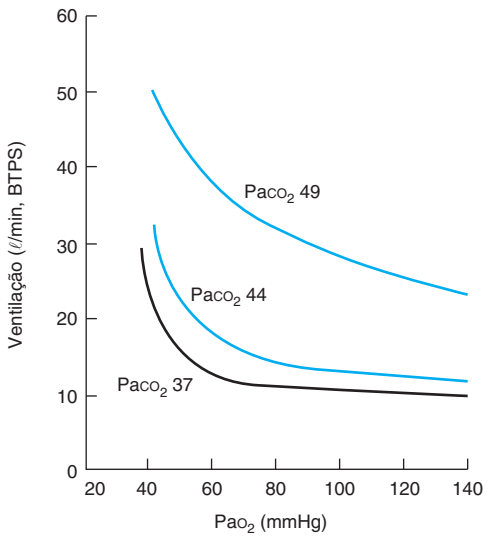



***Fig. 9.19*** Resposta ventilatória isocapnêmica à hipoxia. Estas curvas representam mudanças na ventilação mínima *versus* mudanças na $P_{O_2}$ alveolar, quando a $P_{CO_2}$ alveolar é mantida constante em 37, 44, ou 49 mmHg. Quando a $P_{CO_2}$ está na faixa normal (37 a 44 mmHg), existe um pequeno aumento na ventilação, mesmo que a $P_{CO_2}$ esteja reduzida entre 50 e 60 mmHg. Essa resposta não é linear, como é para a $P_{CO_2}$ aumentada, mas se assemelha a uma hipérbole assintótica retangular para a ventilação infinita (na $P_{O_2}$ nos últimos 30s) e a ventilação sem a estimulação tônica a partir dos seios carotídeos (que ocorre com $P_{O_2}$ acima de 500 mmHg). Não está mostrada a diminuição da ventilação mínima, que ocorre com a hipoxia máxima, (valor da $P_{O_2}$ abaixo de 30 mmHg) como resultado da depressão do centro respiratório. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

**2. Hipoxia crônica —** a residência durante um longo período em local de altitude elevada — ou a apnéia do sono com repetidos episódios de grave dessaturação de oxigênio — pode diminuir a resposta ventilatória hipóxica. Nesses indivíduos, o desenvolvimento de doença pulmonar e hipercapnia pode remover qualquer estímulo endógeno à respiração. Esse modelo é visto nos pacientes com a síndrome da obesidade-hipoventilação.

**3. Exercício —** o exercício pode aumentar a ventilação-minuto até 25 vezes acima do nível de repouso. Em um indivíduo saudável, o exercício vigoroso, porém abaixo do extremo, caracteristicamente não causa nenhuma mudança, ou apenas um leve aumento na $Pa_{O_2}$ como resultado do aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e da melhor combinação entre ventilação e perfusão, sem nenhuma mudança ou apenas uma pequena queda na $Pa_{CO_2}$. No entanto, mudanças na oxigenação arterial não são um fator subjacente ao aumento da ventilação em resposta ao exercício. Não é conhecida com precisão a razão para o aumento da resposta ventilatória. Os dois fatores contribuintes são o aumento na produção de dióxido de carbono e o aumento da descarga aferente dos propriorreceptores das articulações e dos músculos.

### AUTO-AVALIAÇÃO

*12. Quais são os componentes do recuo elástico pulmonar? Qual é o papel do surfactante?*

*13. Quais as três forças opositoras que devem ser superadas normalmente para a insuflação pulmonar?*

*14. Quais são os quatro fatores que afetam a resistência da via respiratória?*

*15. Quais são os componentes do trabalho da respiração?*

*16. Que fatores regulam a ventilação, e quais regulam a perfusão?*

*17. Como estão normalmente combinadas a ventilação e a perfusão?*

*18. Quais são os efeitos dos níveis de troca de $CO_2$ e $O_2$ no controle respiratório?*

## FISIOPATOLOGIA DE ALGUMAS DOENÇAS PULMONARES

### DOENÇAS PULMONARES OBSTRUTIVAS: ASMA E DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

O problema fisiológico fundamental nas doenças obstrutivas é o aumento na resistência ao fluxo de ar como um resultado da

redução do calibre das vias respiratórias condutoras. Essa resistência aumentada pode ser causada por processos (1) dentro do lúmen, (2) na parede da via respiratória, ou (3) nas estruturas de suporte que circundam a via respiratória. Exemplos de obstrução luminal incluem o aumento de secreção observado na asma e na bronquite crônica. O espessamento e o estreitamento da parede da via respiratória podem resultar da inflamação observada tanto na asma, como na bronquite crônica, ou da contração do músculo liso brônquico na asma. O enfisema é o exemplo clássico da obstrução causada pela perda da estrutura de suporte circundante, com o colapso da via respiratória resultante da destruição do tecido elástico pulmonar. Ainda que as causas e a apresentação clínica dessas doenças sejam distintas, os elementos comuns de sua fisiologia são instrutivos.

## *1. Asma*

### Apresentação clínica

A asma é uma doença inflamatória da via respiratória associada à obstrução do fluxo de ar, caracterizada pela presença de sintomas intermitentes, que incluem os sibilos, a constrição torácica, encurtamento da respiração (dispnéia), e a tosse, junto com hipersensibilidade brônquica demonstrável. A exposição a determinados alergênios ou a vários estímulos inespecíficos inicia uma cascata de eventos da ativação celular nas vias respiratórias, resultando em processos inflamatórios, tanto agudos como crônicos, mediados por uma variedade complexa integrada de citocinas liberadas localmente e de outros mediadores. A liberação desses mediadores pode alterar o tônus e a sensibilidade do músculo liso das vias respiratórias, produzir hipersecreção mucosa, e danificar o epitélio da via respiratória. Esses eventos patológicos resultam cronicamente em anormalidades da arquitetura e da função da via respiratória.

É inerente à definição de asma a possibilidade de uma variação considerável na magnitude e na manifestação da doença entre os indivíduos através do tempo. Por exemplo, ao passo que muitos pacientes asmáticos têm sintomas pouco freqüentes e leves, outros podem ter sintomas prolongados de grande gravidade. De forma semelhante, estímulos desencadeadores ou exacerbadores podem variar significativamente entre os pacientes.

### Etiologia e epidemiologia

A asma é a doença crônica pulmonar mais comum, afetando entre 15 a 17% da população. Os níveis de maior prevalência são relatados na Austrália e na Nova Zelândia; nos EUA, a prevalência é de 3 a 5%. A asma é mais comum em crianças e ocorre mais freqüentemente em meninos do que em meninas. Os dados relativos às mortes decorrentes de asma são incompletos e algo variáveis, mas sugerem uma tendência no sentido de um aumento na taxa de mortalidade nas décadas recentes — isso apesar de uma maior disponibilidade de tratamentos farmacológicos mais eficazes. Várias explicações têm sido apresentadas, incluindo os efeitos colaterais deletérios dos medicamentos e a crescente exposição à poluição domiciliar e industrial.

A atopia, ou produção de anticorpos imunoglobulina E (IgE) em resposta à exposição a alergênios, é comum em asmáticos e desempenha um papel na evolução da doença. A asma tem sido convencionalmente dividida entre asma intrínseca e extrínseca, dependendo da presença ou ausência, respectivamente, de atopia concomitante. Existem algumas diferenças características entre os dois grupos, como, na asma intrínseca, a idade mais avançada dos primeiros sintomas, a falta de sensibilização alérgica aparente através dos testes e a tendência para uma maior gravidade da doença. No entanto, os dois tipos compartilham os achados patológicos de inflamação da via respiratória, hiperresponsividade e obstrução, de modo que a distinção não se tem mostrado útil na prática clínica.

***Quadro 9.3*** Asma: fatores desencadeantes

| |
|---|
| Mediadores fisiológicos e farmacológicos da contração do músculo liso normal |
| Histamina |
| Metacolina |
| Trifosfato de adenosina |
| Agentes físico-químicos |
| Exercício; hiperventilação com ar frio e seco |
| Poluentes do ar |
| Dióxido de enxofre |
| Dióxido de nitrogênio |
| Infecções respiratórias virais (p. ex., *influenza* A) |
| Ingeríveis |
| Propranolol |
| Ácido acetilsalicílico, AINE |
| Alergênios |
| Agentes de baixo peso molecular (p. ex., penicilina, isocianatos, anidridos, cromato) |
| Moléculas orgânicas complexas (p. ex., animais raivosos, partículas de poeira, enzimas, partículas de madeira) |

A anormalidade fundamental na asma é o aumento da reatividade das vias respiratórias aos estímulos. Conforme esboçado no Quadro 9.3, existem vários agentes desencadeadores conhecidos da asma. Esses podem ser categorizados em linhas gerais como (1) mediadores fisiológicos ou farmacológicos das respostas das vias respiratórias asmáticas, (2) alergênios que podem induzir a inflamação e a reatividade das vias respiratórias em indivíduos sensibilizados, e (3) agentes ou estímulos físico-químicos que produzem a hiper-reatividade das vias respiratórias. Alguns desses agentes desencadeadores irão produzir reações apenas em asmáticos (p. ex., exercício, adenosina), enquanto outros produzem caracteristicamente reações exageradas em asmáticos, que podem ser usadas para distinguí-los dos normais sob condições controladas de teste (p. ex., histamina, metacolina; ver discussão adiante).

Os asmáticos têm caracteristicamente respostas iniciais e tardias a estímulos desencadeadores. Na resposta asmática inicial, acontece o estreitamento da via respiratória dentro de 10 a 15 min após a exposição, e a recuperação após 60 min. Algumas vezes isso pode ser seguido de uma resposta asmática tardia, que aparece de 4 a 8 h depois de um estímulo inicial. Mesmo que os mecanismos produtores dessas duas respostas sejam diferentes, eles são parte de um processo comum de inflamação da via respiratória.

### Patogenia

Não existe um mecanismo único conhecido que sirva para explicar a ocorrência da asma em todos os indivíduos. Existem, no entanto, eventos em comum que caracterizam o processo patológico que produz a asma. É importante reconhecer o papel central da inflamação da via respiratória na evolução da asma.

Os eventos iniciais nas respostas asmáticas das vias respiratórias são a ativação das células inflamatórias locais, principalmente dos mastócitos e dos eosinófilos. Isso pode ocorrer por

***Quadro 9.4*** Asma: eventos inflamatórios celulares

| |
|---|
| Ativação ou lesão das células epiteliais |
| Citocina (IL-8) e liberação de quimiocina, com quimiotaxia ou ativação do neutrófilo |
| Apresentação de antígeno aos linfócitos |
| Hiperplasia e hipersecreção das células epiteliais secretoras |
| Morte epitelial; aumento da magnitude dos reflexos sensorineurais das vias respiratórias |
| Ativação linfocitária |
| Exposição ao antígeno com proliferação linfocitária |
| Aumento da citocina e da expressão quimiotáxica; ativação das células efetoras adicionais (células dendríticas, mastócitos, eosinófilos, macrófagos) |
| Ativação das células B; aumento da síntese da IgE |
| Aumento da ativação do linfócito por citocinas locais |
| Ativação dos mastócitos e dos eosinófilos |
| Liberação pelos eosinófilos dos mediadores pró-inflamatórios agudos e citotóxicos |
| Ativação dos mastócitos mediada pela IgE, com liberação aguda de mediador (p. ex., histamina, leucotrienos, fator de ativação de plaquetas) |
| Nova expressão de múltiplas citocinas pelos mastócitos, com ativação de múltiplos efetores celulares, como com os linfócitos |

mecanismos específicos dependentes da IgE ou indiretamente via outros processos (p. ex., estímulos osmóticos e exposição a produtos químicos irritantes). Os mediadores de ação aguda, incluindo os leucotrienos, as prostaglandinas e a histamina, induzem rapidamente a contração do músculo liso, a hipersecreção de muco, a vasodilatação com vazamento endotelial e a formação de edema local. As células epiteliais também parecem estar envolvidas nesse processo, liberando leucotrienos e prostaglandinas, assim como as citocinas inflamatórias sob ativação. Alguns desses mediadores pré-formadores atuam rapidamente e são possuidores de atividade quimiotáxica, recrutando células inflamatórias adicionais, como eosinófilos e neutrófilos para a mucosa da via respiratória.

Um processo crítico que acompanha esses eventos agudos consiste no recrutamento, multiplicação, e ativação das células imunoinflamatórias através das ações da rede de citocinas e quimiocinas localmente liberadas. As citocinas e as quimiocinas participam em uma complexa e prolongada série de eventos que resultam na perpetuação da inflamação da via respiratória local e na hipersensibilidade (Quadro 9.4). Esses eventos incluem a promoção do crescimento dos mastócitos e dos eosinófilos, o influxo e a proliferação dos linfócitos T, e a diferenciação dos linfócitos B em células plasmáticas produtoras de IgE e IgA. Atualmente, um importante componente desse processo parece ser a diferenciação dos linfócitos T auxiliadores do fenótipo $T_H2$. Esses linfócitos $T_H2$, através de sua produção de citocinas, incluindo as IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, promovem a ativação dos mastócitos, dos eosinófilos e de outras células efetoras, e direcionam para a produção da IgE pelas células B, todos componentes patológicos do fenótipo da asma. Portanto, através de seus mediadores específicos, essas múltiplas células participam de vários processos pró-inflamatórios que estão ativos nas vias respiratórias dos asmáticos. Dentre esses estão os danos às células epiteliais, a desnudação da via respiratória, a maior exposição dos nervos sensoriais aferentes, e a conseqüente hipersensibilidade do músculo liso mediada neuralmente; a supra-regulação dos mastócitos e dos eosinófilos mediada pela IgE e a liberação dos mediadores, incluindo aqueles de ação aguda e longa; e a hipersecreção das glândulas submucosas com o aumento do volume mucoso. Concomitantemente, o aumento da produção de fatores como TGF-β, TGF-α e o fator de crescimento de fibroblasto (FCF) pelas células epiteliais, bem como dos macrófagos e de outras células inflamatórias, dirige os processos de remodelamento do tecido e de fibrose da submucosa da via respiratória. Essa fibrose da submucosa pode resultar na obstrução fixa da via respiratória, acompanhada da sua inflamação crônica, na asma.

## Patologia

As características histopatológicas da asma refletem o processo celular em execução. A mucosa da via respiratória é espessada, edematosa e infiltrada com células inflamatórias, principalmente os linfócitos, eosinófilos, e mastócitos. São observadas a hipertrofia e a contração do músculo liso da via respiratória. As células epiteliais brônquicas e bronquiolares estão freqüentemente danificadas, em parte pelos produtos dos eosinófilos, como a proteína básica principal e a proteína quimiotáxica, que são citotóxicas para o epitélio. A lesão e a morte do epitélio deixam porções do lúmen da via respiratória desnudas, expondo os aferentes autônomos e provavelmente os aferentes não-colinérgicos, não-adrenérgicos, que podem mediar a hiper-reatividade da via respiratória. A hiperplasia das glândulas secretoras e a hipersecreção de muco são observadas, com os tampões mucosos das vias respiratórias sendo uma descoberta significativa na asma grave. Mesmo nas vias respiratórias asmáticas levemente acometidas, as células inflamatórias são encontradas em número aumentado na mucosa e na submucosa, e é observado um aumento dos miofibroblastos subepiteliais, com produção elevada de colágeno intersticial; o que pode explicar a componente de obstrução relativamente mantida da via respiratória, observado em alguns asmáticos. Os achados patológicos observados na asma grave e fatal são compatíveis aos eventos patológicos anteriormente descritos, porém refletem a maior magnitude da agressão. Geralmente, com a intensa e completa obstrução do lúmen das vias respiratórias, são observadas a lesão e a perda mais acentuadas do epitélio das vias respiratórias.

## Fisiopatologia

Os eventos celulares locais na vias respiratórias têm efeitos importantes na função pulmonar. A hipersensibilidade do músculo liso e o estreitamento da via respiratória aumentam significativamente a resistência dessa via em conseqüência da inflamação. Desse modo, quando em circunstâncias fisiológicas normais o pequeno calibre das vias respiratórias periféricas não contribui de forma significativa para a resistência do fluxo de ar, agora elas passam a ser locais de resistência aumentada. Isso é agravado pela hipersecreção mucosa concorrente e por qualquer estímulo broncoconstritor adicional. A função neural brônquica também parece desempenhar um papel na evolução da asma, ainda que provavelmente seja de importância secundária. A tosse e o reflexo broncoconstritor mediados pela estimulação dos eferentes vagais acompanham a estimulação dos receptores irritantes brônquicos. Os neurotransmissores peptídicos também são importantes. A substância pró-inflamatória neuropeptídio P pode ser liberada por fibras aferentes amielínicas dentro das vias respiratórias e induzir a contração do músculo liso e a liberação de mediadores pelos mastócitos. O peptídio vasoativo intestinal (VIP) é o neurotransmissor peptídico de alguns neurônios não-adrenérgicos, não-colinérgicos das vias respiratórias e pode funcionar como um broncodilatador;

a interrupção da sua ação, através da clivagem do VIP, pode gerar a broncoconstrição.

A obstrução da via respiratória ocorre difusamente pelos pulmões, ainda que de forma não-homogênea. Como resultado, a ventilação das unidades respiratórias se tornam não-uniformes e a associação entre ventilação e perfusão se altera. De forma anormal, existem tanto áreas com relação $\dot{V}/\dot{Q}$ elevada, como aquelas com relação diminuída; com as regiões de relação diminuída contribuindo para a hipoxemia. Ainda que os tampões de muco sejam uma descoberta comum, o *shunt* autêntico é raro na asma, particularmente nas asmas grave e fatal. Habitualmente, a tensão arterial do $CO_2$ é normal ou baixa, dado o aumento observado na ventilação nas exacerbações da asma. A hipercapnia é vista como um sinal tardio e nefasto, indicando a obstrução progressiva da via respiratória, a fadiga do músculo e a ventilação alveolar decrescente.

## Manifestações clínicas

As manifestações da asma são prontamente explicadas pela presença da inflamação e da obstrução das vias respiratórias.

### A. Sinais e Sintomas

A variabilidade de sinais e sintomas é uma indicação da significativa amplitude da gravidade da doença, desde leve e intermitente, até a asma crônica, grave e ocasionalmente fatal.

**1. Tosse —** a tosse resulta da combinação do estreitamento da via respiratória, da hipersecreção de muco e da hiper-responsividade neural aferente observada na inflamação da via respiratória. Ela também pode ser uma conseqüência da inflamação inespecífica, após infecções superimpostas, particularmente as virais, nos pacientes asmáticos. Em virtude do estreitamento compressivo e da alta velocidade do fluxo de ar nas vias respiratórias centrais, a tosse proporciona a raspagem e força propulsiva suficientes para coletar e limpar o muco e as partículas retidas em razão do estreitamento das vias respiratórias.

**2. Sibilos —** a contração do músculo liso, junto com a hipersecreção e a retenção de muco, resulta na redução do calibre da via respiratória e no fluxo de ar prolongado e turbulento, produzindo a ausculta dos sibilos. A intensidade dos sibilos não é bem correlacionada com a gravidade do estreitamento da via respiratória. Por exemplo, com a obstrução extrema da via respiratória, o fluxo de ar pode ser tão reduzido que o sibilo é quase imperceptível, se o for.

**3. Dispnéia e constrição torácica —** as sensações de dispnéia e de constrição torácica resultam da associação de um conjunto de mudanças fisiológicas. O aumento do esforço muscular necessário para superar a elevação da resistência na via respiratória é detectado pelos receptores elásticos fusiformes, principalmente dos músculos intercostais e da parede torácica. A hiperinsuflação secundária à obstrução da via respiratória resulta da distensão torácica. A complacência pulmonar diminui e o trabalho da respiração aumenta, também detectado pelos nervos sensoriais da parede torácica e manifesto pela constrição torácica e pela dispnéia. À medida que a obstrução piora, o aumento da dissociação $\dot{V}/\dot{Q}$ produz a hipoxemia. O aumento da tensão arterial de $CO_2$ e, posteriormente, a evolução para a hipoxemia arterial (que atuam como estímulos separados ou sinérgicos) irão estimular o controle respiratório através dos quimiorreceptores centrais e periféricos. Esse estímulo, no contexto da fadiga do músculo respiratório, produz a dispnéia progressiva.

**4. Taquipnéia e taquicardia —** a taquipnéia e a taquicardia podem estar ausentes na doença leve, mas são praticamente universais nas exacerbações agudas.

**5. Pulso paradoxal —** o pulso paradoxal é a queda de mais de 10 mmHg na pressão arterial sistólica durante a inspiração. Parece ocorrer como conseqüência da hiperinsuflação pulmonar, comprometendo o enchimento ventricular esquerdo, associado ao retorno venoso aumentado para o ventrículo direito, durante a inspiração mais vigorosa na obstrução grave. Com o aumento do volume ventricular direito diastólico final, durante a inspiração, o septo intraventricular é movido para a esquerda, comprometendo o enchimento e o débito ventricular esquerdos. A conseqüência dessa diminuição do débito é uma queda da pressão sistólica durante a inspiração, ou o pulso paradoxal.

**6. Hipoxemia —** em face do aumento crescente da dissociação $\dot{V}/\dot{Q}$, junto com a obstrução da via respiratória, surgem áreas com baixas relações $\dot{V}/\dot{Q}$, resultando na hipoxemia. Os *shunts* são raros na asma.

**7. Hipercapnia e acidose respiratória —** na asma leve e moderada, a ventilação está normal ou elevada, e a $P_{CO_2}$ arterial pode estar normal ou diminuída. Nas crises graves, a obstrução das vias respiratórias persiste ou aumenta e aparece a fadiga do músculo respiratório, com a evolução da hipoventilação alveolar, do aumento da hipercapnia e da acidose respiratória. É importante observar que isso pode ocorrer em face da taquipnéia contínua, que não equivale à hiperventilação alveolar.

**8. Defeitos obstrutivos nas provas de função pulmonar —** os pacientes com asma leve podem ter a função pulmonar inteiramente normal entre as crises. Durante crises agudas de asma, todos os índices do fluxo de ar expiratório estão reduzidos, incluindo $VEF_1$, $VEF_1/CVF$ ($VEF_1\%$), e a taxa do pico do fluxo expiratório (Fig. 9.20). O CVF também está freqüentemente reduzido como resultado prematuro da obstrução da via

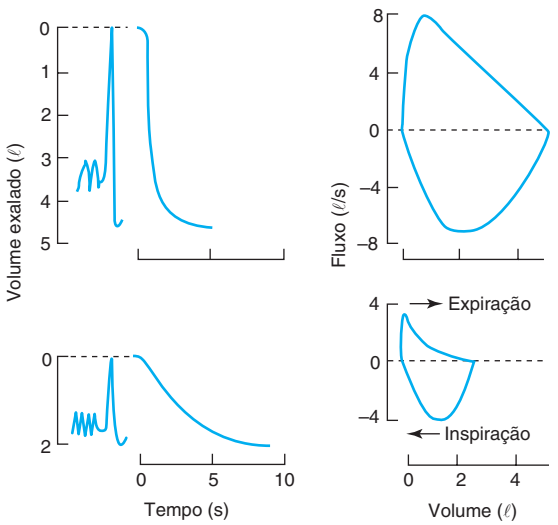



***Fig. 9.20*** Déficit ventilatório obstrutivo. As espirografias e as curvas de fluxo-volume estão mostradas para um paciente normal (painéis superiores) e um paciente com déficit ventilatório obstrutivo (painéis inferiores). (Modificado e reproduzido, com autorização, de Murray JF, Nadel JA: *Textbook of Respiratory Medicine*, 2ª ed., Saunders, 1994.)

respiratória antes da expiração completa. A administração de um broncodilatador melhora a obstrução do fluxo de ar. Como conseqüência dessa obstrução, o esvaziamento incompleto das unidades do pulmão no fim da expiração resulta na hiperinflação aguda e crônica; a capacidade pulmonar total (CPT), a capacidade funcional residual (CFR) e o volume residual (VR) podem estar elevados. A capacidade de difusão pulmonar para monóxido de carbono ($D_LCO$) está freqüentemente aumentada como conseqüência do aumento do volume pulmonar (e do sangue capilar pulmonar).

**9. Hipersensibilidade brônquica —** o teste de provocação brônquica revela a hipersensibilidade não-específica em praticamente todos os asmáticos, incluindo aqueles com a doença leve e o teste de função pulmonar de rotina normal. A hipersensibilidade brônquica é definida também como (1) uma diminuição de 20% no $VEF_1$ em resposta a um fator provocante que, com intensidade igual, causa menos de 5% de mudança no indivíduo normal; ou (2) um aumento de 20% no volume expiratório forçado em 1s ($VEF_1$) em resposta a um fármaco broncodilatador inalado. A metacolina e a histamina são os agentes para os quais foram estabelecidos testes padronizados. Outros agentes têm sido utilizados para estabelecer exposições sensibilizantes específicas; exemplos incluem dióxido de enxofre e diisocianato de tolueno.



## AUTO-AVALIAÇÃO

19. *Qual é o problema fisiológico fundamental nas doenças pulmonares obstrutivas? Dê um exemplo de cada uma das três principais fontes?*
20. *Quais são os eventos patológicos que contribuem cronicamente para a arquitetura anormal das vias respiratórias na asma?*
21. *Quais são as três categorias dos agentes provocadores que podem desencadear a asma?*
22. *Quais mediadores de ação aguda contribuem para as respostas asmáticas das vias respiratórias?*
23. *Cite algumas características histopatológicas da asma.*
24. *Cite três razões para o aumento da resistência na via respiratória, na asma.*
25. *Por que a $P_{CO_2}$ está habitualmente baixa nas exacerbações da asma?*
26. *Cite alguns sinais e sintomas comuns da asma aguda.*

## 2. DPOC: bronquite crônica e enfisema

A "doença pulmonar obstrutiva crônica" é um termo intencionalmente impreciso utilizado para denotar um processo caracterizado pela presença da bronquite crônica ou de enfisema, que pode levar ao desenvolvimento de obstrução da via respiratória. A obstrução pode ser parcialmente reversível. Ainda que a bronquite crônica e o enfisema sejam freqüentemente considerados como processos independentes, eles compartilham fatores etiológicos comuns e são em geral encontrados juntos no mesmo paciente. É com o propósito de incluir ambos na mesma categoria ampla que a definição permanece imprecisa: ela reflete o que nós sabemos atualmente a cerca da evolução dessas doenças.

### Apresentação clínica

#### A. Bronquite Crônica

A bronquite crônica é definida pela história clínica de tosse produtiva por 3 meses durante 2 anos consecutivos. A dispnéia e a obstrução da via respiratória, freqüentemente reversíveis, estão presentes de forma intermitente ou contínua. O tabagismo é de longe a principal causa, ainda que outros irritantes inalatórios possam produzir o mesmo desencadeamento. O evento patológico predominante é um processo inflamatório das vias respiratórias, com o espessamento mucoso e a hipersecreção de muco, resultando na obstrução difusa.

#### B. Enfisema

O enfisema é na verdade uma designação patológica que no pulmão denota uma condição de alargamento anormal permanente dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, acompanhado pela destruição de suas paredes sem a fibrose evidente. Em contraste com a bronquite crônica, o defeito patológico primário no enfisema não está dentro das vias respiratórias, porém mais exatamente nas paredes das unidades respiratórias, onde a perda do tecido elástico resulta na perda da tensão de recuo apropriada para apoiar as vias respiratórias durante a expiração. A dispnéia progressiva e a obstrução irreversível acompanham a destruição do espaço aéreo sem a tosse produtiva significativa. Além disso, a perda da área de superfície alveolar e a concomitante perda da camada capilar de troca de gases contribuem para a hipoxia e a dispnéia progressivas. Distinções patológicas e etiológicas podem ser feitas entre as várias características do enfisema, porém as apresentações clínicas de todas são muito uniformes.

### Etiologia e epidemiologia

Devido à sobreposição dessas duas doenças em indivíduos e às causas comuns encontradas em ambas, os dados epidemiológicos geralmente consideram ambas sob a abreviação de DPOC. As DPOC afetam mais de 10 milhões de pessoas nos EUA; a bronquite crônica é o diagnóstico em aproximadamente 75% dos casos e o enfisema no restante. As taxas de incidência, prevalência e mortalidade pela DPOC aumentam com a idade e são mais altas entre os homens brancos e pessoas de classe média baixa. O tabagismo permanece como a principal causa dessa doença em até 90% dos pacientes com bronquite crônica e enfisema. No entanto, apenas 10 a 15% dos fumantes desenvolvem DPOC. As razões para as diferenças na suscetibilidade à doença são desconhecidas, mas devem incluir fatores genéticos. O fator de risco mais importante, isolado e identificado, para a evolução da DPOC — diferente do tabagismo — é a deficiência do inibidor da $\alpha_1$-protease. A sua ausência pode levar ao surgimento precoce dos primeiros sintomas do enfisema grave. O inibidor da $\alpha_1$-protease é uma proteína circulante capaz de inibir vários tipos de proteases, incluindo a elastase dos neutrófilos, que está implicada na gênese do enfisema (ver seção Fisiopatologia adiante). Mutações autossômicas dominantes, especialmente em indivíduos do nordeste europeu, produzem níveis séricos e teciduais anormalmente baixos

desse inibidor, alterando o equilíbrio entre a síntese do tecido conjuntivo e a proteólise. Uma mutação homozigota (o genótipo ZZ) resulta em níveis de inibidor de 10 a 15% do normal. O risco de enfisema, particularmente nos fumantes que carregam essa mutação, é significativamente elevado.

Estudos de base populacional sugerem que a poeira crônica (incluindo sílica e algodão) ou a exposição a poluentes químicos podem conduzir à DPOC, mas a contribuição destes fatores parece ser menor, quando comparada com o tabagismo.

## A. Bronquite Crônica

Várias alterações patológicas das vias respiratórias são vistas na bronquite crônica, ainda que nenhuma seja característica única desta doença. Os aspectos clínicos da bronquite crônica podem ser atribuídos à lesão crônica e ao estreitamento da via respiratória. As principais características patológicas são a inflamação, particularmente das pequenas vias respiratórias, e a hipertrofia das glândulas mucosas das grandes vias respiratórias, associadas à elevada secreção de muco, que causa a sua obstrução (Fig. 9.21). A mucosa da via respiratória está variavelmente infiltrada com células inflamatórias, incluindo leucócitos polimorfonucleares e linfócitos. A inflamação da mucosa pode estreitar substancialmente o lúmen brônquico. Como conseqüência da inflamação crônica, o epitélio colunar pseudoestratificado ciliado normal é freqüentemente substituído pela metaplasia escamosa em placa. Na ausência do epitélio brônquico ciliado normal, a função de remoção mucociliar está intensamente diminuída ou completamente abolida. A hipertrofia e a hiperplasia das glândulas submucosas são características proeminentes, com as glândulas sendo em geral responsáveis por mais de 50% do espessamento da parede brônquica. A hipersecreção de muco acompanha a hiperplasia da glândula mucosa, contribuindo para o estreitamento luminal. A hipertrofia do músculo liso brônquico é comum, e a hipersensibilidade a estímulos broncoconstritores inespecíficos (incluindo a histamina e a metacolina) podem ser observadas. Os bronquíolos estão freqüentemente infiltrados por células inflamatórias e distorcidos, com fibrose peribrônquica associada. A impactação de muco e a obstrução luminal das vias respiratórias menores são freqüentemente observadas. Na ausência de quaisquer processos sobrepostos, como a pneumonia, o parênquima pulmonar de troca gasosa, composto pelas unidades respiratórias terminais, está significativamente preservado. O resultado dessas mudanças associadas é a obstrução crônica e a diminuição da remoção das secreções das vias respiratórias.

Na bronquite crônica, a obstrução não-uniforme da via respiratória tem efeitos substanciais na ventilação e na troca de gases. A obstrução associada ao tempo de expiração prolongado produz a hiperinsuflação. As alterações das relações ventilação-perfusão incluem áreas com relações $\dot{V}/\dot{Q}$ altas e baixas. Esta última é responsável pela hipoxemia em repouso, mais proeminentemente observada na bronquite crônica do que no enfisema. O *shunt* verdadeiro (perfusão sem ventilação) é incomum na bronquite crônica.

## B. Enfisema

Acredita-se que o principal evento patológico do enfisema seja o processo destrutivo contínuo resultante do desequilíbrio entre a lesão oxidante local e a atividade proteolítica (particularmente elastólica) causada pela deficiência dos inibidores das proteases (Fig. 9.22). Os oxidantes, sejam endógenos (ânions

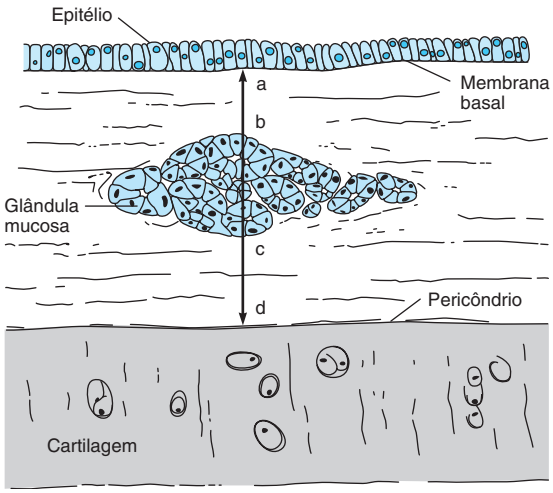



***Fig. 9.21*** Anatomia da parede brônquica. Estrutura de uma parede brônquica normal. Na bronquite crônica, a espessura das glândulas mucosas aumenta e pode ser definida como a relação entre (b-c)/(a-d); isso é conhecido como o índice de Reid. (Reproduzido, com autorização, de Thurlberck WM: Chronic airflow obstruction in lung disease. Em: *Major Problems in Pathology*. Bennington JL [editor]. Saunders, 1976.)

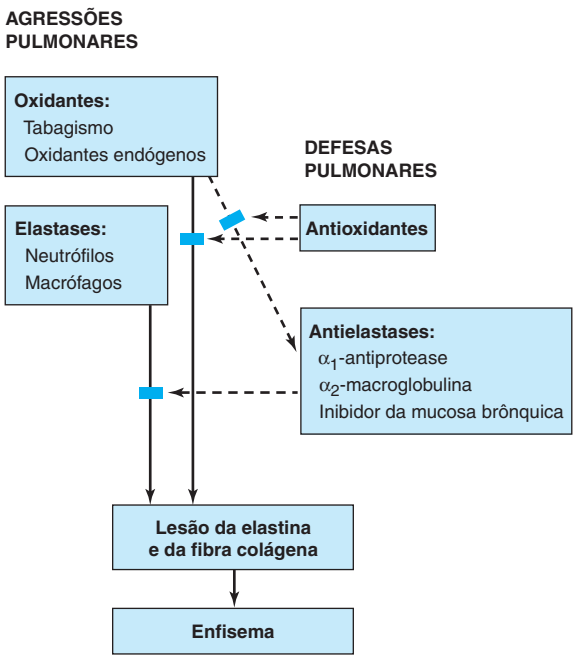



***Fig. 9.22*** Esquema da hipótese elastase-antielastase do enfisema. A ativação é representada pelas linhas contínuas, a inibição pelas linhas tracejadas. O pulmão é protegido do prejuízo elastolítico pelo inibidor da $\alpha_1$-protease e pela $\alpha_2$-macroglobulina. O inibidor do muco brônquico protege as vias respiratórias. A elastase é derivada principalmente dos neutrófilos, porém os macrófagos secretam uma metaloprotease semelhante à elastase e podem ingerir e mais tarde liberar a elastase dos neutrófilos. Os oxidantes derivados dos neutrófilos e dos macrófagos ou do tabagismo podem ser inativados pelo inibidor da $\alpha_1$-protease e podem interferir na reparação da matriz pulmonar. Os antioxidantes endógenos como a superóxido-desmutase, o glutation, e a catalase protegem o pulmão contra a lesão oxidante. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Snider GL: Experimental studies on emphysema and chronic bronchial injury. Eur J Respir Dis 1986; 146 [supl.]:17.)

superóxidos) ou exógenos (p. ex., tabagismo), podem reprimir a função protetora normal dos inibidores das proteases, permitindo a destruição progressiva do tecido.

Em contraste com a bronquite crônica, o enfisema não é uma doença primariamente das vias respiratórias, mas do parênquima pulmonar circundante. As conseqüências fisiológicas são o resultado da destruição das unidades respiratórias terminais e a perda do leito capilar alveolar e, de forma importante, das estruturas pulmonares de suporte, incluindo o tecido conjuntivo elástico. A perda do tecido conjuntivo elástico gera um pulmão com recuo elástico diminuído e com complacência aumentada. Na ausência do recuo elástico normal, o suporte não-cartilaginoso normal das vias respiratórias é perdido. Se estabelece o colapso expiratório prematuro das vias respiratórias, com sintomas obstrutivos característicos e achados fisiológicos.

O quadro patológico do enfisema é uma destruição progressiva das unidades respiratórias terminais ou do parênquima pulmonar distal aos bronquíolos terminais. Caso estejam presentes, as alterações inflamatórias das vias respiratórias são mínimas, embora possa ser observada a hiperplasia de algumas glândulas mucosas nas grandes vias respiratórias de condução. O interstício das unidades respiratórias abriga algumas células inflamatórias, mas a principal descoberta é a perda das paredes alveolares e o aumento dos espaços aéreos. Os capilares alveolares também são perdidos, o que pode resultar na diminuição da capacidade difusora e na hipoxemia progressiva, particularmente com exercícios.

A destruição alveolar não é uniforme em todos os casos de enfisema. Variações anatômicas têm sido descritas com base no padrão de destruição das unidades respiratórias terminais (ou ácinos, como são também conhecidas). No enfisema centriacinar, a destruição é focada no centro da unidade respiratória terminal, com os bronquíolos respiratórios e os ductos alveolares relativamente poupados. Este modelo é freqüentemente associado ao hábito prolongado de fumar. O enfisema panacinar envolve a destruição global da unidade respiratória terminal, com a distensão difusa do espaço aéreo. Este padrão é caracteristicamente, ainda que não unicamente, visto na deficiência do inibidor $\alpha_1$-protease. É importante observar que a distinção entre esses dois modelos é fortemente patológica; não existe diferença significativa na apresentação clínica. Um padrão adicional do enfisema, com importância clínica, é o enfisema bolhoso. As bolhas são grandes espaços aéreos confluentes formados por uma destruição local maior ou pela distensão progressiva das unidades pulmonares. Elas são importantes pelo efeito compressivo que podem ter nas áreas pulmonares circundantes e pelo grande espaço fisiológico morto associado a estas estruturas.

## Manifestações clínicas

### A. Bronquite Crônica

As manifestações clínicas da bronquite crônica são principalmente o resultado dos processos obstrutivo e inflamatório das vias respiratórias.

**1. Tosse produtiva —** a tosse é geradora do catarro espesso e freqüentemente purulento, é secundária à inflamação local em evolução e a alta probabilidade de colonização bacteriana e infecção. A viscosidade do catarro está significativamente aumentada, como resultado da presença de DNA livre (de alto peso molecular e bastante viscoso) das células lisadas. Com o aumento da inflamação e da lesão mucosa, pode ocorrer a hemoptise, mas habitualmente essa é pouco volumosa. O catarro geralmente não tem odor pútrido, como poderia ser no caso de infecção anaeróbica, como um abscesso. A tosse, que é bastante eficiente na limpeza normal das vias respiratórias, não é mais eficiente devido ao estreito calibre das vias respiratórias e ao grande volume e viscosidade das secreções.

**2. Sibilos —** o estreitamento persistente das vias respiratórias e a obstrução por muco podem produzir sibilos localizados ou difusos. Eles podem responder aos broncodilatadores, representando um componente reversível da obstrução.

**3. Ruídos inspiratórios e expiratórios rudes —** a produção aumentada de muco, junto com a função mucociliar ascendente defeituosa, deixa secreções em excesso nas vias respiratórias, mesmo com a tosse aumentada. Eles são ouvidos proeminentemente nas grandes vias respiratórias durante a respiração ofegante ou com a tosse.

**4. Exame cardíaco —** a taquicardia é comum, especialmente nas exacerbações da bronquite ou na hipoxemia. Se a hipoxemia for significativa e crônica, pode resultar na hipertensão pulmonar; o exame cardíaco revela um som proeminente de fechamento da valva pulmonar ($B_2$) ou uma pressão venosa jugular elevada e um edema periférico devido à insuficiência cardíaca direita.

**5. Imagem —** os achados típicos da telerradiografia do tórax incluem o aumento dos volumes pulmonares, com diafragmas relativamente deprimidos, compatível com a hiperinsuflação. São comuns as proeminentes linhas paralelas de reflectância diminuída ("linhas em trilho de trem") das paredes brônquicas espessadas. A área cardíaca pode estar aumentada, sugerindo a sobrecarga de volume do átrio direito. As artérias pulmonares proeminentes são comuns e consistentes com a hipertensão pulmonar.

**6. Testes da função pulmonar —** a obstrução difusa das vias respiratórias é demonstrada no teste da função pulmonar como uma redução global no fluxo e no volume expiratórios. As taxas $VEF_1$, CVF e o $VEF_1$/CVF ($VEF_1$%) estão todas reduzidas. A curva de fluxo-volume expiratório mostra uma limitação substancial do fluxo (Fig. 9.20). Alguns pacientes podem responder aos broncodilatadores. A medição do volume pulmonar revela um aumento no VR e no CFR, refletindo ar preso nos pulmões como resultado da obstrução difusa e do fechamento prematuro das vias respiratórias com grandes volumes pulmonares. A $D_LCO$ é normal, refletindo a preservação do leito capilar alveolar.

**7. Gases do sangue arterial —** a dissociação ventilação-perfusão é comum na bronquite crônica. O A–a $\Delta P_{O_2}$ está elevado e a hipoxemia é comum, principalmente por causa das significativas áreas com baixas relações $\dot{V}/\dot{Q}$ (*shunt* fisiológico); a hipoxemia em repouso tende a ser mais intensa do que no enfisema. Com o aumento da obstrução, são observados os aumentos da $P_{CO_2}$ (hipercapnia) e da acidose respiratória, com alcalose metabólica compensatória.

**8. Policitemia —** a hipoxemia crônica está associada a um aumento variável do hematócrito mediado pela eritropoietina. Com a hipoxia mais grave e prolongada, o hematócrito deve aumentar para bem mais de 50%.

### B. Enfisema

O enfisema se apresenta como uma doença não-inflamatória manifestada pela dispnéia, pela obstrução progressiva irre-

versível das vias respiratórias e pelas anormalidades nas trocas gasosas, particularmente durante o exercício.

**1. Ruídos respiratórios —** tipicamente, os ruídos respiratórios são menos intensos no enfisema, refletindo a diminuição do fluxo de ar, o prolongamento do tempo expiratório e a significativa hiperinsuflação pulmonar. Os sibilos, quando presentes, são de baixa intensidade. Os ruídos das vias respiratórias, incluindo as crepitações e os roncos, são incomuns na ausência de um processo sobreposto como a infecção.

**2. Exame cardíaco —** como na bronquite crônica, a taquicardia pode estar presente, especialmente nas exacerbações ou na hipoxemia. A hipertensão pulmonar é uma conseqüência comum do fechamento dos vasos pulmonares e da hipoxemia. O exame cardíaco pode revelar o fechamento da valva pulmonar ressaltada ($B_2$ exacerbado, o componente pulmonar da segunda bulha cardíaca) ou pressão venosa jugular elevada e edema periférico, resultantes da insuficiência cardíaca direita.

**3. Imagem —** a hiperinsuflação é comum, com hemidiafragmas planificados e diâmetro anteroposterior do tórax aumentado. A destruição do parênquima produz marcas vasculares periféricas do pulmão atenuadas, freqüentemente com dilatação da artéria pulmonar proximal, como resultado de hipertensão pulmonar secundária. Também podem ser observadas alterações císticas ou bolhosas.

**4. Provas de função pulmonar —** a destruição do parênquima pulmonar e a perda do recuo elástico são causas fundamentais das anormalidades observadas na função pulmonar. A perda do recuo elástico no tecido pulmonar que suporta as vias respiratórias resulta no aumento da compressão dinâmica dessas vias (Fig. 9.9), especialmente durante a expiração forçada; todas as taxas de fluxo são reduzidas. Com o colapso prematuro da via respiratória, a $VEF_1$, CVF e o $VEF_1$/CVF (taxa $VEF_1$%) são reduzidos. Como na bronquite crônica e na asma, a curva fluxo-volume expiratório mostra uma substancial limitação no fluxo (Fig. 9.20). O prolongamento do tempo expiratório, o fechamento prematuro da via respiratória, causados pela perda do recuo elástico, e as conseqüentes retenções de ar produzem aumentos na VR e na CFR. A CPT está aumentada, ainda que freqüentemente uma quantidade substancial desse aumento advenha da retenção de gás nas unidades pulmonares com comunicação precária, ou sem comunicação, incluindo as bolhas. Geralmente, a $D_LCO$ está diminuída, de forma proporcional à extensão do enfisema, refletindo a perda progressiva dos alvéolos e dos seus leitos capilares.

**5. Gasometria arterial —** o enfisema é a doença de destruição da parede alveolar. A perda dos capilares alveolares cria áreas de alta relação ventilação-perfusão. Caracteristicamente, os pacientes com enfisema se adaptarão às elevadas taxas de $\dot{V}/\dot{Q}$, pelo aumento da sua ventilação-minuto. Eles podem manter níveis de $P_{O_2}$ e $P_{CO_2}$ próximos do normal, apesar da doença avançada. O exame da gasometria invariavelmente revela um aumento da A–a $\Delta P_{O_2}$. Com o agravamento da doença e da perda posterior da perfusão capilar, a $D_LCO$ diminui, levando à dessaturação da hemoglobina, inicialmente relacionada aos exercícios e posteriormente ao repouso. Nos casos graves da doença, a hipercapnia, a acidose respiratória e a alcalose metabólica compensatória são comuns.

**6. Policitemia —** como na bronquite crônica, a hipoxemia crônica está freqüentemente associada a um hematócrito elevado.

## AUTO-AVALIAÇÃO

*27. Qual é a causa desencadeadora da bronquite crônica?*

*28. Descreva as mudanças fisiopatológicas do enfisema em comparação com as da bronquite crônica.*

*29. As mutações de qual proteína estão fortemente correlacionadas com um aumento no risco do enfisema?*

*30. Cite oito sinais e sintomas da bronquite crônica.*

*31. Cite seis sinais e sintomas do enfisema.*

# DOENÇA PULMONAR RESTRITIVA: FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

O termo "doença pulmonar parenquimatosa difusa" denota uma ampla gama de processos pulmonares, alguns com causa desconhecida, cuja característica comum é a infiltração de células inflamatórias e a cicatrização do parênquima pulmonar (Fig. 9.23). A conseqüência comum desses diversos processos patológicos é a fibrose pulmonar disseminada, produzindo o aumento do recuo elástico e a diminuição da complacência pulmonares, que conhecemos como doença pulmonar restritiva.

A doença pulmonar parenquimatosa difusa é freqüentemente referida como uma doença pulmonar intersticial, porém o adjetivo "intersticial" é uma caracterização inadequada do processo fisiopatológico. O interstício pulmonar é um espaço anatômico ligado às membranas basais do epitélio e do endotélio, e normalmente contém células mesenquimatosas (p. ex., fibroblastos), moléculas de matriz extracelular (p. ex., colágeno, elastina e proteoglicans), e poucos leucócitos tissulares, incluindo os mastócitos e os linfócitos. As também chamadas doenças intersticiais pulmonares não estão caracteristicamente restritas ao interstício anatômico, mas também envolvem a inflamação do epitélio alveolar e da mucosa da via respiratória condutora. A fibrose resultante está geralmente presente através do parênquima, com efeitos globais na estrutura e função pulmonares.

O processo patológico e as conseqüências fisiológicas observadas na fibrose pulmonar idiopática são típicas de outras causas ou da doença pulmonar parenquimatosa difusa, particularmente em seus estágios avançados. Por essa razão, é que a fibrose pulmonar idiopática é discutida como um exemplo.

## Apresentação clínica

A fibrose pulmonar idiopática, também conhecida como fibrose intersticial pulmonar ou alveolite fibrosante criptogênica, é uma doença incomum de causa desconhecida, marcada pela inflamação crônica das paredes alveolares e resultando na fibrose grave, difusa e progressiva, e na destruição da arquitetura normal do pulmão. Esse processo produz não somente um defeito restritivo, com a ventilação alterada e aumento no trabalho de respiração, como também lesões vasculares destrutivas e obstrutivas que podem prejudicar gravemente a perfusão e a troca gasosa normais.

A apresentação usual da fibrose pulmonar idiopática é com o início gradual não-aparente de dispnéia progressiva, geralmente acompanhada por uma tosse seca e persistente. Estão

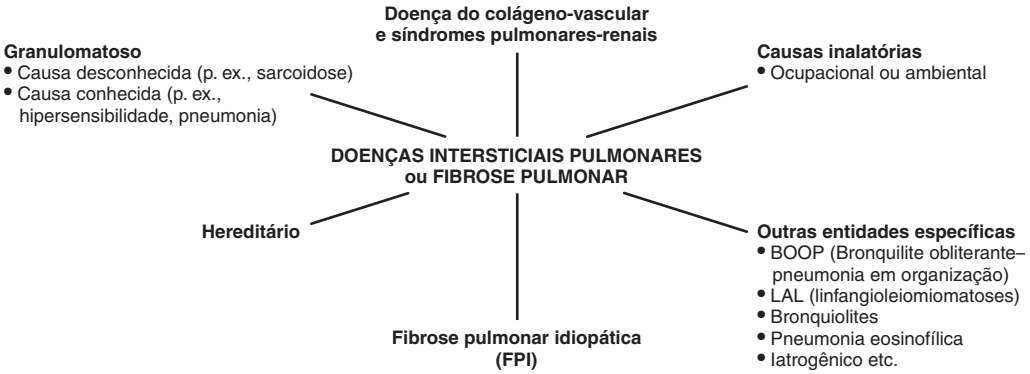



***Fig. 9.23*** Categorias de doença pulmonar parenquimatosa difusa. Na ausência de malignidade subjacente ou história de quimioterapia ou radioterapia, a doença pulmonar parenquimatosa difusa pode ser amplamente agrupada dentro das categorias clínicas apresentadas. A fibrose pulmonar idiopática ocorre na maioria desses pacientes. (Reproduzido, com autorização, de Raghu G, Hert R: Interstitial lung diseases: Genetic predisposition and inherited interstitial lung diseases. Semin Respir Med 1993;14:323.)

geralmente ausentes a febre e a dor no peito. Com o progresso da doença, a dispnéia geralmente piora e ocorre até mesmo durante o período de repouso. Em geral, são observados a cianose e o baqueteamento digital. Nos estágios mais avançados da doença, a hipertensão pulmonar aumenta, podendo levar à insuficiência cardíaca direita e ao edema periférico.

## Etiologia e epidemiologia

A fibrose pulmonar idiopática se apresenta tipicamente da quinta à sétima décadas de vida, com uma leve predominância masculina. Não há nenhum agente causador conhecido. Muitas exposições ambientais e doenças sistêmicas específicas podem produzir um modelo clínico semelhante, se não idêntico, àquele observado na fibrose pulmonar idiopática. É importante considerar causas alternativas quando da avaliação de um paciente com doença pulmonar parenquimatosa difusa, porque podem alterar a avaliação ou as opções de tratamento. Uma forma familiar da fibrose pulmonar foi descrita, mas é incomum; os casos típicos não parecem ter base genética.

## Fisiopatologia

A agressão primária que leva à resposta fibrótica é desconhecida. Mesmo nas doenças parenquimatosas difusas com causa conhecida, como a doença da hipersensibilidade pulmonar ou a asbestose, os eventos na iniciação da doença não são claramente estabelecidos. Existe, no entanto, uma série de eventos celulares comuns que medeiam e regulam o processo inflamatório e a resposta fibrótica na fibrose pulmonar idiopática, assim como em outras doenças difusas parenquimatosas do pulmão. Esse conjunto de eventos, esboçado no Quadro 9.5, inclui (1) dano inicial do tecido; (2) dano e ativação vasculares, com aumento da permeabilidade, transudação de proteínas do plasma dentro do espaço extravascular, associado à trombose e à trombólise em graus variados; (3) lesão e ativação do epitélio, com a perda da integridade da barreira, e a liberação de mediadores pró-inflamatórios; (4) aumento da aderência dos leucócitos para ativar o endotélio, com o trânsito de leucócitos ativados para dentro do interstício; e (5) processos contínuos de lesão e reparação caracterizados por alterações das populações celulares e aumento da produção da matriz.

Acredita-se que uma extensa e complexa disposição de efetores e células-alvo, e seus produtos específicos, medeiem os eventos inflamatórios e fibróticos na fibrose pulmonar idiopática. É apropriado um resumo desses eventos.

A ocorrência fisiopatológica inicial na fibrose pulmonar idiopática é a lesão e a ativação do epitélio e do endotélio alveolar. As células tipo I do epitélio são perdidas e substituídas pelas células proliferativas tipo II. As células epiteliais das vias respiratórias participam do recrutamento e da ativação das células inflamatórias, incluindo os neutrófilos e os linfócitos, mediados pela citocina. O recrutamento e a ativação, tanto dos neutrófilos como dos linfócitos, também são mediados pela lesão e ativação do endotélio vascular; isso ocorre através da ação coordenada de múltiplas citocinas e a exibição de um repertório específico de moléculas de adesão celular, tanto nas células endoteliais, como nos leucócitos específicos. Os fibroblastos também são ativados por essas citocinas pró-inflamatórias, com proliferação no interstício, na submucosa e no lúmen alveolar. Os fibroblastos servem a uma função dupla, ampliando os eventos inflamatórios locais através de liberações de citocina, enquanto produzem as moléculas-matrizes, incluindo o colágeno, envolvido na fibrose tecidual. A perpetuação desse modelo de ativação e proliferação do fibroblasto — e elevado depósito de matriz tecidual — ocorre sob a influência das células inflamatórias. Essas incluem não apenas os linfócitos, macrófagos alveolares e neutrófilos, como também os mastócitos residentes e os eosinófilos, os quais estão aumentados em graus variados.

***Quadro 9.5*** Eventos celulares envolvidos na lesão e na fibrose pulmonares

| |
|---|
| Lesão tecidual |
| Ativação do endotélio vascular e mudanças de permeabilidade, com tromboses e trombólises |
| Lesão e ativação epitelial |
| Influxo, ativação e proliferação dos leucócitos |
| Lesão, remodelagem e fibrose tecidual posterior |
| Perpetuação da inflamação tecidual |
| Resolução incompleta ou demorada da trombose intersticial |
| Proliferação fibroblástica e produção ou deposição de molécula da matriz |
| Proliferação e repopulação epitelial |

As descobertas histológicas prognosticam as anormalidades fisiológicas associadas à doença pulmonar parenquimatosa difusa. O processo de lesão e cicatrização pulmonar não é uniforme e sincronizado. A doença é um processo caracteristicamente não-homogêneo, com áreas de lesões intensas e fibrose, freqüentemente misturadas com pulmão relativamente poupado. Nos estágios iniciais da doença, a infiltração das estruturas alveolares pelos leucócitos acompanha as placas de hiperplasia epitelial tipo II nos alvéolos. A destruição do epitélio alveolar normal também causa mudanças significativas na produção e na reciclagem do surfactante, com um acréscimo na tensão superficial alveolar nas unidades pulmonares afetadas. Isso é seguido pelo aumento dos leucócitos teciduais, pela proliferação de fibroblastos e pelo aumento da formação de cicatrizes. Os linfócitos — predominantemente as células T — e os mastócitos são encontrados em número significativamente elevado nas regiões do interstício alveolar e na submucosa. O depósito de colágeno e de elastina estão bastante aumentados. Depois, no curso da doença, é observada a destruição alveolar progressiva, com grandes áreas de fibrose e espaços residuais delineados pelo epitélio cubóide; isso aparece nas radiografias como uma colméia. Com essa destruição alveolar, o leito vascular acompanhante fica obstruído, também com um padrão em placa.

Esse padrão de lesão pulmonar produz uma alteração fisiológica que inclui o aumento do recuo elástico e a diminuição da complacência pulmonares, a alteração da troca gasosa e as anormalidades vasculares pulmonares.

## Manifestações clínicas

### A. Sinais e Sintomas

**1. Tosse —** com as distorções brônquicas e bronquiolares que acompanham a lesão fibrótica das unidades respiratórias terminais, ocorre a irritação crônica das vias respiratórias, produzindo a tosse crônica. Ainda que as células epiteliais possam estar lesadas, a hipersecreção de muco e a tosse produtiva não são observadas.

**2. Dispnéia e taquipnéia —** múltiplos fatores contribuem para a dispnéia na fibrose pulmonar. Com a fibrose do parênquima pulmonar, bem como com uma diminuição dos efeitos normais dos surfactantes, uma maior pressão de distensão é necessária para a inspiração. Os estímulos aumentados das fibras C nas paredes alveolares fibróticas ou nos receptores elásticos na parede torácica podem sentir o aumento da força necessária para inflar os pulmões menos complacentes. A diminuição do leito capilar e o espessamento da membrana capilar alveolar contribuem para a limitação da difusão e aumento da hipoxemia com o exercício. Na doença grave, a troca de gás alterada com a dissociação da relação $\dot{V}/\dot{Q}$pode produzir hipoxia, até mesmo durante o repouso. A taquipnéia é a conseqüência da hipoxia e do aparente aumento de condução dos estímulos dos receptores sensoriais do pulmão. Um padrão respiratório rápido e superficial reduz o trabalho ventilatório em face do aumento do recuo elástico do pulmão.

**3. Estertores inspiratórios —** os estertores inspiratórios difusos, finos e secos são comuns e refletem a abertura sucessiva, na inspiração, das unidades respiratórias que estão colapsadas devido à fibrose e à perda do surfactante normal.

**4. Baqueteamento digital —** o baqueteamento digital das mãos e dos pés é uma descoberta comum, mas de causa desconhecida. Não existe nenhuma ligação estabelecida com qualquer variável fisiológica específica, incluindo a hipoxemia.

**5. Exame cardíaco —** assim como a hipoxemia secundária a outras causas, o exame cardíaco pode revelar evidências de hipertensão pulmonar com o aumento do som de fechamento da valva pulmonar ($B_2$). Isso pode ser acompanhado pela sobrecarga ou descompensação cardíaca direita, com pressão venosa jugular elevada, sopro da regurgitação tricúspide, ou uma terceira bulha no lado direito do coração ($B_3$).

### B. Imagem

Os achados radiográficos característicos são a diminuição do volume pulmonar, com o aumento da densidade, mais proeminente na periferia do pulmão. A fibrose circundante aos pequenos espaços aéreos que se expandiram é vista como uma colméia. Com a hipertensão pulmonar, as artérias pulmonares centrais ficam aumentadas, enquanto a destruição vascular periférica produz rápida atenuação dos vasos fora das regiões hilares.

### C. Provas da Função Pulmonar

A fibrose pulmonar produz caracteristicamente um modelo restritivo, com a redução da CPT, do $VEF_1$, e do CVF, enquanto mantém uma preservada ou até mesmo aumentada taxa $VEF_1$/CVF ($VEF_1$%) (Fig. 9.24). O recuo elástico aumentado produz taxas de fluxo respiratório de normais a elevadas quando ajustadas para o volume do pulmão. Na fibrose pulmonar, o DLCO é progressivamente reduzido, em função da obstrução fibrótica dos capilares pulmonares.

### D. Gasometria Arterial

A hipoxemia é comum na fibrose pulmonar e resulta de um aumento fisiológico do espaço morto e uma ventilação-minuto relativamente fixa. Isso conduz a um aumento das áreas com dissociações $\dot{V}/\dot{Q}$ tanto reduzidas, como aumentadas. A diminuição da difusão piora de acordo com a gravidade da fibrose; esse é um fator contribuinte significativo para a dessaturação in-

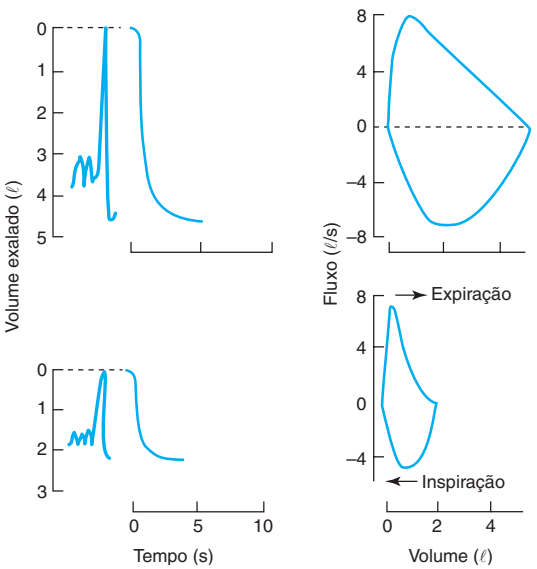



***Fig. 9.24*** Déficit ventilatório restritivo. Espirografias e curvas de fluxo-volume estão apresentadas para um paciente normal (painéis superiores) e para um paciente com déficit ventilatório restritivo (painéis inferiores). Compare com a Fig. 9.20. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Murray JF, Nadel JA: *Textbook of Respiratory Medicine*, 2ª ed., Saunders, 1994.)

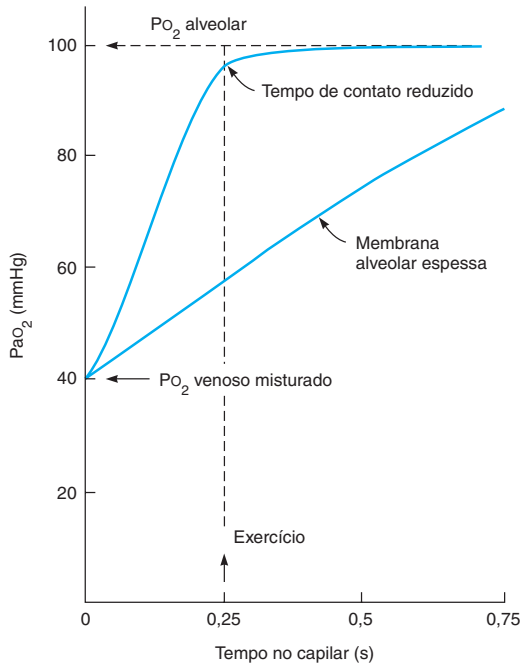



***Fig. 9.25*** Mudança na $Pa_{O_2}$ ao longo do capilar pulmonar. O tempo de trânsito em repouso típico, para um eritrócito atravessar um capilar alveolar é 0,75 s. No pulmão normal, a diferença da pressão parcial e a taxa de difusão de $O_2$ através da barreira capilar-alveolar garantem a completa saturação da hemoglobina em 0,25 s. Assim, mesmo com o tempo de trânsito capilar curto, durante o exercício, o pulmão normal permite a saturação essencialmente completa da hemoglobina no capilar alveolar. Se a barreira capilar-alveolar for espessa, como no caso de fibrose pulmonar, os coeficientes de difusão estão diminuídos e o sangue capilar-alveolar não pode ser completamente saturado com $O_2$, mesmo durante o repouso. Obviamente, uma maior dessaturação do sangue arterial pode ocorrer com exercício progressivo. (Reproduzido, com autorização, de West JB: *Pulmonary Pathophysiology: The Essentials*. Williams & Wilkins, 1992.)

duzida pelo exercício, porém leva menos freqüentemente à hipoxia em repouso, exceto na doença grave (Fig. 9.25). O débito cardíaco elevado durante o exercício reduz o tempo de trânsito do sangue através dos leitos capilares alveolares, aumentando a limitação da carga de oxigênio para a hemoglobina. A $P_{CO_2}$ arterial também está reduzida como conseqüência da ventilação aumentada sob os estímulos da hipoxia e da fibrose pulmonar. A $Pa_{CO_2}$ aumenta acima do normal apenas nos estágios avançados da doença ou durante exercícios, quando o elevado recuo elástico pulmonar e o trabalho de respiração impedem a ventilação adequada. A hipercapnia é um sinal grave, implicando na inabilidade de manter a ventilação alveolar adequada em razão do elevado $V_D/V_T$ ou do excesso de trabalho na respiração.

## AUTO-AVALIAÇÃO

***32.*** *Como a doença intersticial pulmonar afeta a função pulmonar?*

***33.*** *Cite cinco eventos na fisiopatologia da fibrose pulmonar idiopática.*

***34.*** *Cite oito sinais e sintomas da fibrose pulmonar idiopática.*

# EDEMA PULMONAR

## Apresentação clínica

O edema pulmonar é a acumulação do excesso de líquido no espaço extravascular dos pulmões. Essa acumulação pode ocorrer lentamente, no caso de um paciente com insuficiência renal oculta, ou de forma súbita e marcante, no caso de um paciente com insuficiência ventricular esquerda secundária a um infarto agudo do miocárdio. O edema pulmonar se apresenta mais comumente com a dispnéia, que é percebida pelo paciente como uma respiração desconfortável e que causa ansiedade, e é desproporcional ao grau de atividade precedente. Inicialmente o paciente só observa a dispnéia aos esforços, porém ela pode progredir e ser sentida mesmo durante o repouso. Em casos graves, o edema pulmonar poderá estar acompanhado pelo líquido do edema no catarro, levando à insuficiência respiratória aguda.

## Etiologia

O edema pulmonar é um problema comumente associado a uma variedade de condições médicas (Quadro 9.6). Devido a essas múltiplas causas, é importante pensar o edema pulmonar em termos dos seus princípios fisiológicos subjacentes.

***Quadro 9.6*** Causas do edema pulmonar

| |
|---|
| **Pressão capilar transmural pulmonar aumentada** |
| Pressão atrial esquerda aumentada |
| Insuficiência ventricular esquerda, aguda ou crônica |
| Estenose da valva mitral |
| Hipertensão venosa pulmonar |
| Doença venoclusiva pulmonar |
| Volume sanguíneo capilar aumentado |
| Expansão iatrogênica do volume |
| Insuficiência renal crônica |
| Redução da pressão intersticial |
| Reexpansão rápida do pulmão colapsado |
| Pressão coloidosmótica plasmática diminuída |
| Hipoalbuminemia: síndrome nefrótica, insuficiência hepática |
| **Permeabilidade do endotélio capilar pulmonar aumentada** |
| Toxinas circulantes: bacteriemia, pancreatite aguda |
| Pneumonia infecciosa |
| Coagulação intravascular disseminada |
| Trauma não-torácico acompanhado de hipotensão ("pulmão do choque") |
| Edema pulmonar devido à altitude elevada |
| Após *bypass* cardiopulmonar |
| **Permeabilidade do epitélio alveolar aumentada** |
| Toxina inalada: oxigênio, fosgênio, cloro, fumo |
| Aspiração do conteúdo do ácido gástrico |
| Afogamento e quase afogamento |
| Diminuição de surfactante devido à ventilação mecânica com pressão positiva em elevado volume total |
| **Drenagem linfática diminuída** |
| Ressecção pulmonar (lobectomia) com amostra de linfonodo regional |
| Disseminação linfangítica dos carcinomas |
| Após transplante pulmonar |
| **Mecanismo incerto** |
| Edema pulmonar neurogênico |
| Superdosagem de narcótico |
| Transfusões múltiplas |

## Fisiopatologia

Todos os vasos sanguíneos deixam escapar líquido. Nos humanos adultos, o vazamento da circulação pulmonar representa menos de 0,01% do fluxo sanguíneo no pulmão, ou uma infiltração basal de aproximadamente 15 mℓ/h. Cerca de 66% desse fluxo ocorre através do endotélio capilar pulmonar, dentro do espaço intersticial pericapilar (Fig. 9.26). Esse é um dos dois espaços extravasculares no pulmão — o espaço intersticial e os espaços aéreos — que contém os alvéolos e as vias respiratórias conectivas. Esses dois espaços são protegidos por barreiras diferentes. O endotélio capilar pulmonar limita o extravasamento para dentro do espaço intersticial, enquanto o epitélio alveolar delineia os espaços aéreos e os protege contra o movimento livre dos líquidos. O líquido do edema não entra prontamente no espaço alveolar, porque o epitélio alveolar é quase que impermeável à passagem de proteínas. Essa barreira de proteínas cria um gradiente osmótico potente que favorece a acumulação do líquido no interstício.

A quantidade de líquido que cruza o endotélio pulmonar capilar é determinada pela área de superfície do leito capilar, pela permeabilidade da parede dos vasos e pela pressão resultante, que conduz o líquido através da parede (pressão transmural ou condutora). A pressão transmural representa a diferença entre a resultante das forças hidrostáticas, que tendem a mover o líquido para fora dos capilares e a resultante das forças coloidosmóticas, que tendem a mantê-lo dentro. Um desequilíbrio em um ou mais desses quatro fatores — permeabilidade do endotélio capilar, permeabilidade do epitélio alveolar, pressão hidrostática e pressão coloidosmótica — está subjacente a quase todas as apresentações clínicas do edema pulmonar.

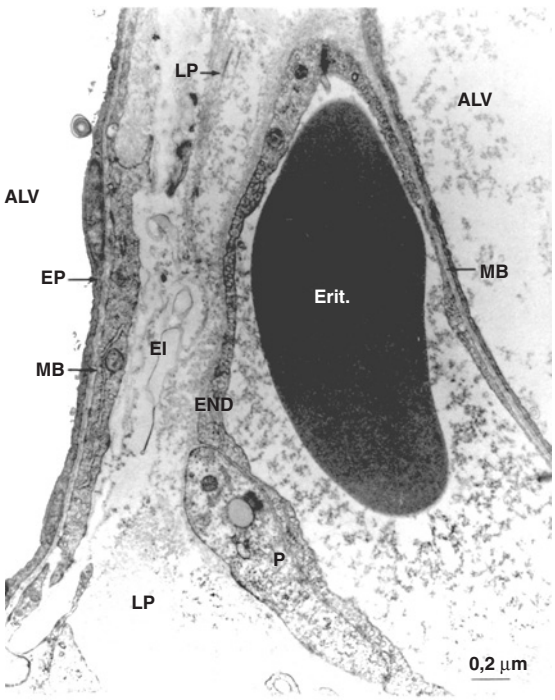



***Fig. 9.26*** Edema pulmonar intersticial. Eletromicrografia mostrando o septo alveolar e um capilar pulmonar em corte transversal. À direita, as membranas basais do epitélio alveolar e do endotélio capilar estão fundidas. Esta barreira é, por essa razão, delgada (0,2 μm), o que otimiza a troca de gás e inibe a acumulação de líquido do edema. Do outro lado, o espaço intersticial contém tecido conjuntivo o que está em continuidade com a perda de tecido conjuntivo dos interstícios perivascular e peribrônquico. O líquido do edema se acumula primeiro nesse espaço pericapilar. A continuidade de espaços intersticiais fornece um caminho para o movimento do líquido do edema, do centro para fora das áreas de troca gasosa. (ALV, alvéolos; EP, célula epitelial; MB, membrana basal; EI, espaço intersticial; Erit., eritrócito; LP, líquido pericapilar; END, célula endotelial.) (Reproduzido, com autorização, de Fishman AP: Pulmonary edema. Circulation 1972;46:390.)

Na prática clínica, esses quatro fatores são agrupados em dois tipos de edema pulmonar: o cardiogênico, referente ao edema resultante de um aumento global na pressão transmural (hidrostática ou osmótica); e o não-cardiogênico, referente ao edema resultante do aumento da permeabilidade. O primeiro é um processo principalmente mecânico, e o último um processo inflamatório. No entanto, esses dois tipos de edema pulmonar não são excludentes, mas intimamente ligados: o edema pulmonar ocorre quando a pressão transmural é excessiva para uma dada permeabilidade capilar. Por exemplo, no caso do endotélio capilar danificado, os pequenos acréscimos na pressão transmural, anteriormente normal, podem causar grandes aumentos na formação do edema. De forma semelhante, se a barreira epitelial alveolar for danificada, mesmo uma filtração basal através de um endotélio intacto pode resultar na inundação alveolar.

Alguns mecanismos ajudam na limpeza do ultrafiltrado e protegem contra sua acumulação como edema pulmonar. Ainda que não existam linfáticos nos septos alveolares, existem linfáticos "justalveolares" no espaço pericapilar, que normalmente drenam todo o ultrafiltrado. O interstício pericapilar é contíguo aos interstícios perivascular e peribrônquico. A pressão intersticial é negativa em relação ao interstício pericapilar, de modo que o líquido do edema flui centralmente para longe dos espaços de ar. Na verdade, o interstício perivascular e peribrônquico agem como um reservatório para o líquido do edema. Eles podem acomodar aproximadamente 500 mℓ com apenas um pequeno acréscimo na pressão hidrostática intersticial. Em razão do líquido do edema estar exaurido de proteínas, em relação ao sangue, existe um equilíbrio osmótico que favorece a reabsorção do interstício para dentro da corrente sanguínea. Essa é a principal fonte de reabsorção de líquidos acumulados nessas áreas. O interstício perivascular e peribrônquico também são contíguos aos septos interlobulares e à pleura visceral. Na presença do edema pulmonar, ocorre um fluxo intersticial aumentado para dentro do espaço pleural, onde os linfáticos parietais pleurais são bastante eficientes na drenagem. Os derrames pleurais observados em pacientes com a pressão venosa pulmonar elevada representam outra reserva para o líquido do edema, que pode comprometer a função respiratória menos do que ocorreria com o mesmo líquido dentro do parênquima pulmonar. Finalmente, existem evidências de que o líquido do edema pode migrar ao longo do interstício para dentro do mediastino e ser absorvido pelos linfáticos dessa região.

Em algum nível crítico indefinido, após o interstício perivascular e peribronquiolar terem sido preenchidos, a pressão hidrostática intersticial causa a entrada do líquido do edema no espaço alveolar (Fig. 9.27). O caminho dentro do espaço alveolar permanece desconhecido.

No caso do edema pulmonar cardiogênico, a elevada pressão transmural pode resultar do aumento da pressão venosa pulmonar (causando aumento na pressão hidrostática capilar), da tensão superficial alveolar elevada (diminuindo, desse modo,

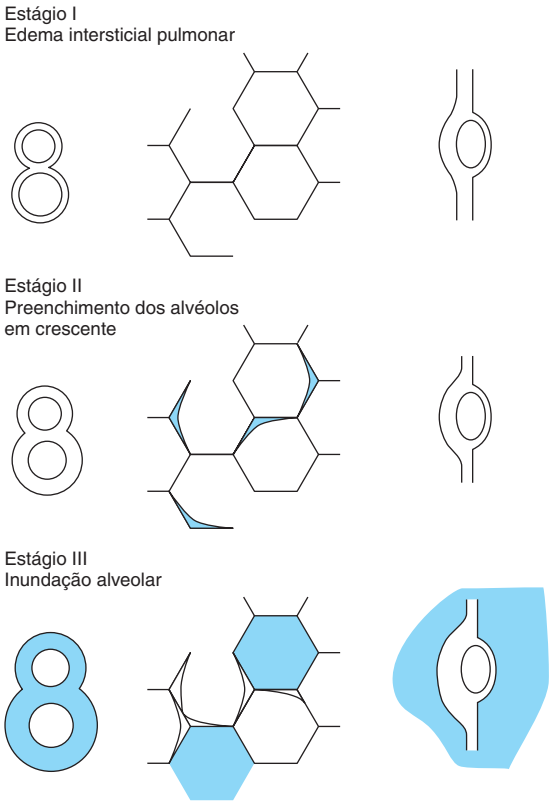



***Fig. 9.27*** Estágios da acumulação de líquido no edema pulmonar. As três colunas representam três visões anatômicas do acúmulo progressivo de líquido no edema pulmonar. Da esquerda para a direita, as colunas representam o corte transversal do feixe broncovascular mostrando a perda do tecido conjuntivo que circunda a artéria pulmonar e a parede brônquica; um corte transversal dos alvéolos fixados em insuflação, e o corte transversal do capilar pulmonar. O primeiro estágio é o acúmulo excêntrico de líquido no espaço intersticial pericapilar. A limitação de líquido do edema em um lado do capilar pulmonar mantém a transferência de gás melhor do que no acúmulo simétrico. Quando a formação de líquido do edema excede a drenagem linfática, isso distende o interstício peribroncovascular. Nesse estágio, não existe a inundação alveolar, porém existe algum grau de preenchimento crescente do alvéolo. O terceiro estágio é a inundação alveolar. Observe que cada alvéolo individual ou está também totalmente preenchido, ou tem um preenchimento mínimo crescente. Esse padrão provavelmente ocorre porque o edema alveolar interfere com o surfactante e, acima de determinado limiar, ocorre um aumento da tensão superficial que eleva significativamente a pressão transmural e causa a inundação. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Nunn JF: *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 4ª ed., Butterworth-Heinemann, 1993.)

a pressão hidrostática intersticial), ou da pressão coloidosmótica capilar diminuída. Quando o nível de ultrafiltração cresce além da capacidade dos linfáticos pericapilares removê-lo, o líquido intersticial se acumula. Se a taxa de formação continuar a exceder a drenagem linfática, pode resultar na inundação alveolar. Por ser o líquido do edema pulmonar cardiogênico um ultrafiltrado do plasma, há inicialmente um baixo conteúdo de proteína, geralmente inferior a 60% do conteúdo protéico plasmático do paciente.

O edema pulmonar não-cardiogênico (permeabilidade elevada) é às vezes referido clinicamente como a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). O líquido alveolar se acumula, como resultado da perda da integridade do epitélio alveolar, permitindo que solutos e grandes moléculas, como a albumina, entrem no espaço alveolar. Essas mudanças podem resultar da lesão direta do epitélio alveolar por toxinas inaladas ou da infecção pulmonar, ou podem ocorrer depois de uma lesão primária do endotélio capilar pelas toxinas circulantes. Aqui, há um contraste com o edema pulmonar cardiogênico, onde tanto o epitélio alveolar como o endotélio capilar estão habitualmente intactos. Devido à barreira epitelial rompida, o líquido do edema, na permeabilidade aumentada, apresenta um elevado conteúdo de proteínas, geralmente superior a 70% do conteúdo protéico plasmático. A lista das possíveis causas que provocam as lesões é ampla e está associada a um grupo diverso de entidades clínicas (Quadro 9.6). A razão para tantos problemas diversos estarem agrupados juntos nessa síndrome é que eles compartilham a lesão do epitélio alveolar e a alteração do surfactante pulmonar, que resultam nas alterações características da mecânica e da função pulmonares.

Com a lesão pela inalação, como a produzida pelo gás mostarda durante a Primeira Guerra Mundial, existe a lesão química direta do epitélio alveolar, que rompe a barreira celular normalmente estreita. A presença do líquido rico em proteínas nos alvéolos, particularmente a presença do fibrogênio e dos produtos da degradação da fibrina, inativa o surfactante pulmonar, causando grandes aumentos na tensão superficial. Isso acarreta uma queda na complacência pulmonar e uma instabilidade alveolar, conduzindo a áreas de atelectasia. A elevada tensão superficial diminui a pressão hidrostática intersticial e favorece o posterior movimento do líquido para dentro dos alvéolos. Uma alteração da monocamada do surfactante pode aumentar a suscetibilidade para a infecção.

Os fatores circulantes podem agir diretamente no endotélio capilar ou podem afetá-lo através de vários mediadores imunológicos. Uma circunstância comum é a bacteriemia por Gram-negativos. As endotoxinas bacterianas não causam lesão direta do endotélio; elas causam a aderência de neutrófilos e macrófagos às superfícies endoteliais e liberam uma variedade de mediadores inflamatórios, como o leucotrieno, o tromboxano e as prostaglandinas, assim como os radicais do oxigênio, que causam a lesão oxidante. Tanto os macrófagos, como os neutrófilos podem liberar enzimas proteolíticas que causam lesões adicionais. Os macrófagos alveolares também podem ser estimulados. Substâncias vasoativas podem causar a vasoconstrição pulmonar intensa, conduzindo à insuficiência capilar.

A patologia da elevada permeabilidade do edema pulmonar reflete essas alterações. Os pulmões parecem grosseiramente edematosos e pesados. A superfície parece violácea e o líquido hemorrágico exsuda da superfície de corte da pleura. Microscopicamente, existe a infiltração celular dos septos interalveolares e do interstício pelas células inflamatórias e pelos eritrócitos. Os pneumócitos do tipo I são danificados, conduzindo a uma barreira alveolar desnuda. Na ausência do epitélio alveolar, formam-se as membranas hialinas. Essas são camadas do material proteináceo rosado, composto por proteínas do plasma, fibrina, e restos de células coaguladas. A fibrose ocorre em alguns casos. Pode haver recuperação completa do epitélio alveolar, com regeneração pelos pneumócitos do tipo II.

## Manifestações clínicas

Tanto o edema pulmonar cardiogênico como o não-cardiogênico resultam no aumento do líquido extravascular no

pulmão, e ambos podem levar à insuficiência respiratória. Dadas as diferenças na fisiopatologia, não é surpreendente que as manifestações clínicas sejam bastante diferentes nas duas síndromes.

### A. Edema Pulmonar de Pressão Transmural Elevada (Edema Pulmonar Cardiogênico)

As elevações iniciais da pressão venosa pulmonar podem ser assintomáticas. O paciente pode observar apenas a dispnéia leve aos exercícios ou uma tosse não-produtiva estimulada pela ativação dos receptores irritativos acoplados às fibras C. Tanto a ortopnéia como a dispnéia paroxística noturna ocorrem quando a posição deitada causa a redistribuição do sangue ou do líquido do edema, respectivamente, reunidos nas extremidades inferiores, aumentando, desse modo, o volume de sangue torácico e as pressões venosas pulmonares.

Os sinais clínicos começam com a acumulação do líquido intersticial. O exame físico pode revelar uma terceira bulha cardíaca, porém existe uma escassez de achados pulmonares no edema puramente intersticial. Freqüentemente, o sinal mais prematuro é uma telerradiografia do tórax revelando o aumento no calibre dos vasos do lobo superior ("redistribuição vascular pulmonar") e o acúmulo de líquido nos espaços perivascular e peribrônquico (*cuffing*). Pode revelar também as linhas B de Kerley, que representam o líquido nos septos interlobulares. A complacência pulmonar diminui e o paciente começa a respirar de forma mais rápida e pouco profunda para minimizar o trabalho elástico aumentado da respiração. À medida que se inicia a inundação alveolar, ocorrem futuras diminuições no volume e na complacência pulmonares. Com alguns alvéolos preenchidos com líquido, existe um aumento na fração do pulmão que é perfundida, porém pobremente ventilada. Essa alteração no sentido das baixas relações $\dot{V}/\dot{Q}$ causa um aumento na A–a $\Delta Po_2$, se não a hipoxemia franca. O oxigênio suplementar corrige a hipoxemia. A $Paco_2$ está normal ou diminuída, refletindo o aumento do percurso respiratório. O paciente pode se tornar sudorêico e cianótico. O catarro pode se apresentar líquido edematoso de coloração rosada, em decorrência da hemorragia capilar, e espumoso, em decorrência das proteínas. A ausculta revela ruídos subcrepitantes inspiratórios, principalmente nas bases, onde a pressão hidrostática é maior, porém podendo ocorrer nos dois pulmões. Podem ocorrer roncos e sibilos ("asma cardíaca"). A radiografia mostra áreas de inundação alveolar.

### B. Edema Pulmonar de Permeabilidade Elevada (Edema Pulmonar Não-Cardiogênico)

A forma mais comum do edema pulmonar de permeabilidade elevada é a SARA. A SARA é geralmente conseqüência de uma condição médica grave isolada. A variação nas apresentações clínicas inclui todos os diagnósticos observados na UTI do adulto. Não obstante, existem observações clínicas que espelham a fisiopatologia.

Depois do agravo inicial (p. ex., um episódio de bacteriemia intensa), há geralmente um período de estabilidade, refletindo o tempo que leva para os vários mediadores imunológicos desencadearem a sua destruição. O surfactante é desativado, conduzindo a um aumento significativo nas tensões superficiais e reduzindo significativamente a complacência pulmonar. Nas primeiras 24 a 48 h após o agravo inicial, o paciente pode experimentar o aumento no trabalho da respiração, manifestado pela dispnéia e pela taquipnéia, porém sem anormalidades na radiografia do tórax. Nesse estágio inicial, a elevada A–a $\Delta Po_2$ reflete o edema alveolar e a dissociação $\dot{V}/\dot{Q}$, e é corrigida pelo aumento do $Fio_2$ e pela elevação da ventilação-minuto. Patologicamente, existe o edema alveolar, a hemorragia e a atelectasia. O quadro clínico pode melhorar, ou pode ocorrer uma queda posterior na complacência e o rompimento dos capilares pulmonares, conduzindo a áreas de *shunts* verdadeiros e hipoxemia refratária. A combinação de trabalho da respiração bastante elevado e hipoxemia grave geralmente demanda a ventilação mecânica. No entanto, a rigidez dos pulmões aumenta a ventilação heterogênea e ocorre um aumento grosseiro na ventilação das áreas fracamente perfundidas. As altas pressões necessárias para ventilar esses pacientes podem distender excessivamente os alvéolos normais e reduzir o fluxo de sangue para as áreas de ventilação adequada. A hipoxemia é profunda, e a hipercapnia pode acontecer. Radiograficamente, existe um espaço "em branco" dos pulmões que representam o preenchimento alveolar confluente difuso. Patologicamente, existe um aumento das células inflamatórias e formação das membranas hialinas. A taxa de mortalidade é de 30 a 40%. A maior parte dos pacientes morre de alguma complicação de sua doença subjacente. Daqueles que sobrevivem, a maior parte irá recuperar a função pulmonar de forma quase normal, mas um número significativo irá desenvolver nova doença reativa da via respiratória ou fibrose pulmonar.



### AUTO-AVALIAÇÃO

**35.** *Quais os quatro fatores envolvidos na produção do edema pulmonar? De que forma eles são afetados nas causas do edema pulmonar cardiogênico* versus *o não-cardiogênico?*

**36.** *Quais são as causas comuns do edema pulmonar não-cardiogênico?*

**37.** *As lesões pulmonares que advêm do edema pulmonar decorrente da elevada permeabilidade não reversíveis? Caso afirmativo, de que forma?*

**38.** *Quais são as duas principais razões para a ventilação mecânica ser freqüentemente necessária no edema pulmonar grave?*

## EMBOLIA PULMONAR

### Apresentação clínica

A palavra êmbolo deriva de uma palavra grega que significa "tampão" ou "obstrução". Um êmbolo pulmonar consiste em material que acessa o sistema venoso e então a circulação pulmonar. Por fim, alcança um vaso cujo calibre é muito pequeno para permitir a sua livre passagem, e lá forma um tampão, ocluindo o lúmen e obstruindo a perfusão. Existem muitos tipos de embolia pulmonar. O mais comum é a tromboembolia pulmonar, que ocorre quando os trombos venosos, principalmente das extremidades inferiores, migram para a circulação pulmonar (Quadro 9.7).

É uma função normal da microcirculação pulmonar remover os êmbolos venosos. Ambos os pulmões possuem um excesso de capacidade funcional e um suporte vascular redundante,

***Quadro 9.7*** Tipos de embolia pulmonar

| Material | Contexto clínico |
|---|---|
| Ar | Cirurgia cardíaca, neurocirurgia, manipulação imprópria de cateteres venosos centrais |
| Líquido amniótico | Trabalho de parto ativo |
| Gordura | Fratura do osso longo, lipoaspiração |
| Corpo estranho | Pedaços de partículas intravenosas, talco |
| Óleo | Linfangiografia |
| Ovos de parasitos | Esquistossomose |
| Embolia séptica | Endocardite, tromboflebite |
| Trombo | Trombose venosa profunda |
| Tumor | Carcinoma de célula renal com invasão de veia cava |

fazendo deles um magnífico filtro para prevenir que pequenos trombos e agregados plaquetários tenham acesso à circulação sistêmica. No entanto, as grandes tromboembolias, ou acúmulo das pequenas, podem causar a diminuição substancial das funções cardíaca e respiratória, e até a morte.

A tromboembolia pulmonar é comum e causa significativa morbidade. É encontrada na necropsia em 25 a 50% dos pacientes hospitalizados e é considerada a principal causa contribuinte de morte em 33% delas. No entanto, o diagnóstico antes da morte é feito em apenas 10 a 20% dos casos.

## Etiologia e epidemiologia

As tromboembolias quase nunca se originam na circulação pulmonar; elas chegam lá por uma rota venosa. A tromboembolia pulmonar é, por conseguinte, uma conseqüência secundária de uma outra doença (p. ex., trombose venosa).

Mais de 95% das tromboembolias pulmonares se originam dos trombos das veias profundas da extremidade inferior: poplíteas, femorais e veias ilíacas. A trombose venosa abaixo das veias poplíteas, ou as que ocorrem nas veias superficiais das pernas, é clinicamente comum, mas não é um fator de risco para a tromboembolia pulmonar. Trombos nesses locais raramente migram para a circulação pulmonar sem antes se estenderem acima do joelho. Por isso, menos de 20% das tromboses dessa região irão se estender para dentro das veias poplíteas, as tromboses isoladas dessa região devem ser observadas pelos testes seriados, para excluir sua extensão para dentro do sistema profundo e não ser necessária a anticoagulação. As tromboses venosas ocasionalmente ocorrem na extremidade superior ou nas câmaras cardíacas direitas; isso ocorre mais comumente na presença de cateteres intravenosos ou marca-passos cardíacos.

Os fatores de risco para a tromboembolia pulmonar são, por conseguinte, os mesmos para o desenvolvimento da trombose venosa nas veias profundas dos membros inferiores (trombose venosa profunda) (Quadro 9.8). O patologista alemão Rudolf Virchow determinou esses fatores de risco em 1856: estase venosa, dano da parede vascular e acentuada ativação do sistema coagulante. Suas observações são válidas até hoje.

O fator de risco mais prevalente em pacientes hospitalizados é a estase secundária à imobilização, especialmente

***Quadro 9.8*** Fatores de risco para tromboses venosas

**Estase venosa aumentada**
- Repouso no leito
- Imobilização, especialmente após cirurgia ortopédica
- Estados de baixo débito cardíaco
- Gravidez
- Obesidade
- Hiperviscosidade
- Lesão vascular local, especialmente antes de tromboses com valvas incompetentes
- Idade avançada

**Coagulabilidade aumentada**
- Lesão tecidual: cirurgia, trauma, infarto do miocárdio
- Malignidade
- Presença de um anticoagulante lúpico
- Síndrome nefrótica
- Uso de contraceptivo oral, especialmente administração de estrogênio
- Distúrbio genético da coagulação: resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden); mutação da protrombina 20210A; hiperomocisteinemia; variante termolábil da metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR); deficiência da antitrombina III, proteína C ou seu co-fator, proteína S, ou do plasminogênio; fibrinogênio disfuncionante; síndrome do anticorpo antifosfolipídio

naqueles que passaram por procedimentos cirúrgicos. A incidência de trombose venosa na região poplítea, nos pacientes que não receberam profilaxia de heparina depois da prótese total do joelho, é relatada como sendo elevada, cerca de 84%; que é 50% maior que após uma cirurgia na costela ou uma prostatectomia. Nesses pacientes, o risco de tromboembolia pulmonar fatal pode ser de cerca de 5%. Portanto, os clínicos que cuidam desses pacientes têm que estar conscientes acerca da magnitude do risco e instituir a terapia profilática adequada (Quadros 9.8 e 9.9).

As malignidades e a lesão tecidual na cirurgia são as duas causas mais comuns para a elevada ativação do sistema de coagulação. As anormalidades nas paredes dos vasos contribuem pouco para as tromboses venosas, ao contrário das tromboses arteriais. No entanto, uma trombose antecedente pode danificar as valvas e levar à incompetência venosa, a qual promove a estase.

Atualmente, avanços permitem a identificação da desordem genética em até 33% dos pacientes não-selecionados com trombose venosa e em mais de 50% desses pacientes com trombose na família (Quadro 9.8). Está claro, hoje, que essas variantes genéticas devem interagir com outros fatores (p. ex., uso de contraceptivo oral, deficiências dietéticas) para o aumento do risco da trombose.

## Fisiopatologia

Os trombos venosos são compostos por uma massa friável de fibrina, com muitos eritrócitos e um pouco de leucócitos e plaquetas aleatoriamente embaraçadas na matriz. Quando um trombo venoso viaja para a circulação pulmonar, isso causa uma ampla variação de mudanças fisiopatológicas (Quadro 9.10).

### A. Mudanças Hemodinâmicas

Todo o paciente com embolia pulmonar apresenta algum nível de obstrução mecânica. O efeito dessa obstrução mecânica depende da proporção de circulação obstruída e da presença ou

***Quadro 9.9*** Risco de trombose venosa profunda pós-operatória ou êmbolo pulmonar em pacientes que não receberam profilaxia anticoagulante[1]

| Categoria de risco | Incidência de trombose venosa profunda da panturrilha | Incidência de trombose venosa profunda proximal | Incidência de êmbolo pulmonar fatal |
|---|---|---|---|
| Alto risco<br>1. Idade > 40<br>2. Anestesia > 30 min<br>3. Pelo menos um dos seguintes:<br>a. Cirurgia ortopédica<br>b. Cirurgia para câncer abdominal ou pélvico<br>c. História de trombose venosa profunda ou êmbolo pulmonar<br>d. Coagulopatia hereditária | 40 a 80% | 10 a 20% | 1 a 5% |
| Risco moderado<br>1. Idade > 40<br>2. Anestesia > 30 min<br>3. Pelo menos um dos seguintes fatores de risco secundários:<br>a. Imobilização<br>b. Obesidade<br>c. Malignidade<br>d. Uso de estrogênio<br>e. Veias varicosas<br>f. Paralisia | 10 a 40% | 2 a 10% | 0,1 a 0,7% |
| Baixo risco<br>1. Qualquer idade<br>2. Anestesia < 30 min<br>3. Sem fatores de risco secundários | < 10% | < 1% | < 0,01% |

[1] Modificado e reproduzido, com autorização, de Merli G: Atualizado: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism prophylaxis in orthopedic surgery. Med Clin North Am 1993;77:397.

***Quadro 9.10*** Mudanças fisiopatológicas na embolia pulmonar[1]

| Fisiologia básica | Efeito da tromboembolia | Mecanismo |
|---|---|---|
| Alterações hemodinâmicas | Resistência pulmonar vascular aumentada | Obstrução vascular<br>Vasoconstrição pela serotonina, tromboxano $A_2$ |
| Diminuição da troca gasosa | Aumento do espaço morto alveolar | Obstrução vascular<br>Perfusão aumentada das unidades pulmonares com alta relação $\dot{V}/\dot{Q}$ |
| | Hipoxemia | Perfusão aumentada das unidades pulmonares com baixa relação $\dot{V}/\dot{Q}$<br>*Shunt* direita-esquerda<br>Diminuição do débito cardíaco com diminuição da $P_{O_2}$ no sangue venoso |
| Controle ventilatório | Hiperventilação | Estimulação reflexa dos receptores para irritantes |
| Trabalho da respiração | Resistência das vias respiratórias aumentada<br>Decréscimo da complacência pulmonar | Broncoconstrição reflexa<br>Perda do surfactante com edema pulmonar e hemorragia |

[1] Modificado e reproduzido, com autorização, de Elliott CG: Pulmonary physiology during pulmonary embolism. Chest 1992;101(4 supl.):1635.

ausência de doença cardiopulmonar preexistente. Em pacientes sem essa doença, a pressão arterial pulmonar aumenta na proporção da fração da circulação pulmonar obstruída pela embolia. Se aquela fração for maior do que 33%, a pressão arterial pulmonar irá além da taxa normal e causará a sobrecarga do ventrículo direito. A circulação pulmonar pode se adaptar a um fluxo aumentado, mas isso depende: (1) do recrutamento dos capilares subperfundidos, que podem não estar disponíveis por causa da obstrução, e (2) do relaxamento dos vasos centrais, que não ocorre instantaneamente. Em pacientes com doença cardiopulmonar preexistente, os aumentos nas pressões arteriais pulmonares não estão correlacionados com a extensão da embolia. Nesses estudos, havia relativamente poucos pacientes apresentando tanto uma doença cardiopulmonar preexistente, como a obstrução arterial extensa. Uma correlação pode estar obscurecida pela possibilidade de que as embolias maciças possam tanto matar pacientes com doença cardiopulmonar preexistente, como torná-los muito instáveis para a realização da angiografia.

A complicação mais temida e devastadora da tromboembolia pulmonar aguda é a oclusão súbita da saída do trato pulmonar, reduzindo o débito cardíaco a zero e causando o imediato colapso cardiovascular e a morte. Os grandes êmbolos, que não obstruem completamente os vasos, particularmente em pacientes com a função cardíaca comprometida, podem causar uma elevação aguda na resistência vascular pulmonar. Isso conduz à sobrecarga aguda do ventrículo direito e à queda fatal no débito cardíaco. Apresentações tão surpreendentes ocorrem em menos de 5% dos casos e são essencialmente intratáveis. Elas servem para destacar a importância da prevenção primária da trombose venosa.

### B. Mudanças nas Relações Ventilação-Perfusão

A tromboembolia pulmonar reduz ou elimina a perfusão distal ao local da oclusão. O efeito imediato é aumentar a proporção dos segmentos pulmonares com relações $\dot{V}/\dot{Q}$ elevadas. Se há a completa obstrução do fluxo, então a relação $\dot{V}/\dot{Q}$ tende ao infinito. Isso representa o espaço morto alveolar. Um aumento na ventilação do espaço morto alveolar diminui a eliminação do dióxido de carbono. Essa tendência é geralmente compensada pela hiperventilação. Depois de algumas horas, a hipoperfusão interfere na produção do surfactante pelas células alveolares do tipo II. O surfactante é exaurido, resultando no edema e no colapso alveolares, e em áreas de atelectasia. O edema e o colapso podem resultar em unidades respiratórias com pouca ou nenhuma ventilação. Se existe perfusão para esses segmentos, haverá um aumento nas unidades do pulmão com relações $\dot{V}/\dot{Q}$ baixas ou áreas de *shunt* verdadeiro, ambos contribuindo para a hipoxemia arterial.

### C. Hipoxemia

A hipoxemia leve a moderada associada a uma baixa $Paco_2$ são as descobertas mais comuns na tromboembolia pulmonar aguda. Essas descobertas podem ser obscurecidas pela tendência a confiar apenas na oximetria, porque 66% dos pacientes terão saturações de oxigênio acima de 90% (Fig. 9.28). Um indicador mais sensível é calcular a A–a $\Delta Po_2$ para compensar a presença da hipocapnia e justificar um aumento na $Fio_2$. Uma A–a $\Delta Po_2$ amplificada é uma descoberta quase universal na tromboembolia pulmonar aguda.

Não existe nenhum mecanismo que justifique totalmente a hipoxemia. Duas causas foram mencionadas anteriormente. Um aumento nas unidades do pulmão com relações $\dot{V}/\dot{Q}$ baixas diminui o aporte de oxigênio. Em pacientes cujas doenças básicas os tornam incapazes de elevar suas ventilações-minuto, um aumento nas unidades do pulmão com relações $\dot{V}/\dot{Q}$ altas pode resultar também na hipoxemia. Naqueles com enfraquecimento da função cardíaca preexistente ou com grandes êmbolos que causam a sobrecarga aguda do ventrículo direito, o débito cardíaco pode cair, com uma resultante diminuição na concentração de oxigênio venosa misturada. Essa é uma causa importante da hipoxemia nos pacientes gravemente enfermos. Finalmente, podem existir *shunts* direita-esquerda verdadeiros. Tais *shunts* têm sido descritos em uma pequena porcentagem de pacientes com hipoxemia grave no contexto de uma tromboembolia aguda. Se presume que eles representem o desvio da artéria pulmonar para as veias pulmonares, ou talvez a abertura do forame oval, mas sua localização exata é desconhecida.

A obstrução dos pequenos ramos da artéria pulmonar, que agem como leitos arteriais terminais, conduz ao infarto em aproximadamente 10% dos casos. Ela geralmente está associada a alguma anormalidade concomitante da circulação brônquica, conforme observado nos pacientes com insuficiência ventricular esquerda e pressão do átrio esquerdo cronicamente elevada.

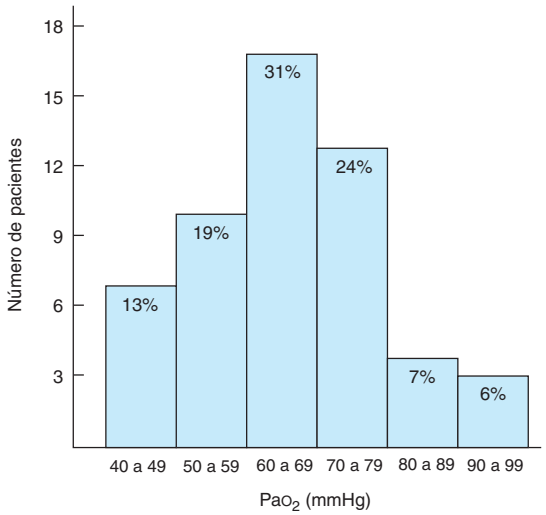



***Fig. 9.28*** $Po_2$ arterial em 54 pacientes com embolia pulmonar angiograficamente documentada e sem história anterior de doença cardiopulmonar. (Reproduzido, com autorização, de Dantzker DR, Bower JS: Alterations in gas exchange following pulmonary thromboembolism. Chest 1982;81:495.)

## Manifestações clínicas

### A. Sinais e Sintomas

A tríade clássica do surgimento repentino de dispnéia, dor pleurítica torácica e hemoptise, ocorre em apenas 20% dos pacientes. Individualmente esses sintomas estão presentes em 85, 75 e 30%, respectivamente, dos casos diagnosticados. A dispnéia resulta provavelmente do reflexo da broncoconstrição bem como da elevação da pressão arterial, da perda da complacência pulmonar e da estimulação das fibras C. Em pacientes com grandes êmbolos, pode existir um elemento de sobrecarga aguda do coração direito. A dor pleurítica no tórax é muito mais comum do que o infarto pulmonar; um grupo sugere que a dor é causada pelas áreas de hemorragia pulmonar. A hemoptise é observada em associação ao infarto pulmonar, porém também resulta da transmissão das pressões arteriais sistêmicas para a microvasculatura através das anastomoses broncopulmonares, com o subseqüente rompimento capilar. Isso pode se refletir no edema pulmonar hemorrágico a partir do esvaziamento do surfactante ou da lesão capilar associada aos neutrófilos. A síncope pode sinalizar uma embolia maciça.

O achado físico obrigatório não está no peito, mas sim na perna: uma panturrilha edemaciada, dolorosa e quente, que fornece a evidência da trombose venosa profunda. A ausência de tal evidência não exclui o diagnóstico, porque o exame clínico é pouco sensível e a ausência dos sinais pode indicar que um trombo inteiro foi embolizado. São comuns os achados da ausculta pulmonar, porém não são específicos. A atelectasia pode conduzir a ruídos crepitantes inspiratórios; o infarto pode causar o atrito pleural focal e a liberação de mediadores pode causar os sibilos. Na grande embolia, podem ser encontrados sinais de sobrecarga ventricular direita aguda, como a elevação do ventrículo direito e a acentuação do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca.

## B. Eletrocardiograma

Menos de 25% dos eletrocardiogramas são normais no contexto da tromboembolia pulmonar aguda. No entanto, as descobertas são em geral inespecíficas. As anormalidades mais comuns são a taquicardia sinusal, a inversão da onda T nas derivações precordiais e as alterações inespecíficas nas ondas ST e T. A descoberta clássica do padrão de sobrecarga ventricular direita aguda no ECG — uma profunda onda S na derivação I e uma associação entre uma onda Q e a inversão da onda T na derivação III ($S_1\ Q_3\ T_3$) — foi observada em 11% dos pacientes no estudo sobre a Urocinase na Embolia Pulmonar.

## C. Achados Laboratoriais

Um aumento na A–a $\Delta P_{O_2}$ é observado em mais de 90% dos casos e a hipoxemia é comum no contexto da tromboembolia pulmonar aguda. A medição dos produtos da degradação da fibrina de ligação cruzada, os dímeros D, é cada vez mais utilizada no diagnóstico da trombose venosa e da tromboembolia pulmonar. Dependendo do ensaio específico, a dosagem dos dímeros D tem uma sensibilidade alta (85 a 99%) e uma especificidade moderada (40 a 70%) para a tromboembolia pulmonar.

## D. Imagem

No estudo da Investigação Prospectiva do Diagnóstico de Embolia Pulmonar (IPDEP) a radiografia do tórax estava normal em apenas 12% do pacientes com tromboembolia pulmonar confirmada. As mais freqüentes descobertas são a atelectasia, a infiltração parenquimatosa e os derrames pleurais. No entanto, a prevalência dessas descobertas foi semelhante nos pacientes hospitalizados sem a suspeita de tromboembolia pulmonar. A oligoemia local (sinal de Westermark) ou as áreas de opacidade aumentada da pleura basal, que representam a hemorragia intraparenquimatosa (protuberância de Hampton), é rara. A radiografia do tórax é necessária para a exclusão de outras doenças pulmonares comuns e para permitir a interpretação da mensuração da ventilação-perfusão, mas não estabelece o diagnóstico, por si só. Paradoxalmente, ele pode ser mais útil quando normal no contexto da hipoxemia grave e aguda.

## E. Mensuração da Ventilação-Perfusão

A mensuração da perfusão é obtida pela injeção de albumina microagregada com partículas de 50 a 100 μm dentro do sistema venoso, permitindo que elas se embolizem no leito capilar pulmonar (diâmetro aproximado de 10 μm). A substância é marcada com um isótopo do tecnésio, emissor de raios gama (Tc 99m pertecnetato), que permite a visualização da distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar. A mensuração da ventilação é realizada através da respiração de xenônio ($^{133}Xe$) ou de um aerossol radioativo pelo paciente, realizando-se mensurações seqüenciais durante a inspiração e a expiração. Uma mensuração normal da perfusão exclui de forma clinicamente significativa a tromboembolia pulmonar. Um defeito segmentar ou maior da perfusão em áreas radiograficamente normais, que mostram uma ventilação normal, é diagnóstico. Isso é chamado de defeito de "dissociação" e é altamente específico (97%) para tromboembolia pulmonar.

Entretanto, apenas uma minoria das mensurações da ventilação-perfusão revela achados diagnósticos evidentes. O estudo IPDEP demonstrou que mensurações não-diagnósticas da ventilação-perfusão podem estratificar o risco de tromboembolia pulmonar do paciente. Além disso, dentro dos estudos das categorias de alta, média e baixa probabilidades, as avaliações clínicas de pré-teste para a probabilidade de tromboembolia pulmonar puderam posteriormente estratificar os pacientes (Quadro 9.11).

## F. Tomografia Computadorizada e Angiografia Pulmonar

A tomografia computadorizada com cortes seqüenciais rápidos (TC espiral) é tanto sensível como específica na detecção de tromboembolia do tronco da artéria pulmonar e de sua porção lobar. Ela é menos precisa nas ramificações segmentarias e nos ramos subsegmentários. Não obstante, a disponibilidade dessa tecnologia em rápida evolução tem levado a TC espiral a substituir as mensurações $\dot{V}/\dot{Q}$ como exame de triagem inicial em muitos centros clínicos.

***Quadro 9.11*** Estados da embolia pulmonar (EP)[1, 2]

| Categoria da escanometria $\dot{V}/\dot{Q}$[3] | Probabilidade Clínica,[4] % | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *80 a 100* | | *20 a 79* | | *0 a 19* | | Todas as probabilidades | |
| | *EP+/Nº de Pts* | *%* | *EP+/Nº de Pts* | *%* | *EP+/Nº de Pts* | *%* | *EP+/Nº de Pts* | *%* |
| Probabilidade alta | 28/29 | 96 | 70/80 | 88 | 5/9 | 56 | 103/118 | 87 |
| Probabilidade intermediária | 27/41 | 66 | 66/236 | 28 | 11/68 | 16 | 104/345 | 30 |
| Probabilidade baixa | 6/15 | 40 | 30/191 | 16 | 4/90 | 4 | 40/296 | 14 |
| Perto do normal/normal | 0/5 | 0 | 4/62 | 6 | 1/61 | 2 | 5/128 | 4 |
| Total | 61/90 | 68 | 170/569 | 30 | 21/228 | 9 | 252/887 | 28 |

[1]Reproduzido, com autorização, de Pesquisadores PIOPED: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. JAMA 1990;263:2757.

[2]EP+ indica a leitura da angiografia que mostra a embolia pulmonar ou a determinação da embolia pulmonar através da classificação do comitê revisor de resultados. O estado da embolia pulmonar está baseado na interpretação da angiografia de 713 pacientes, na interpretação da angiografia; na reassinatura da classificação final pelo comitê de resultados para 4 pacientes e apenas na informação clínica (sem a angiografia definitiva) para 170 pacientes.

[3]A divisão da escanometria $\dot{V}/\dot{Q}$ em normal, alta, intermediária (ou indeterminada) e baixa probabilidades, estratificam os pacientes para o risco de êmbolos pulmonares.

[4]A avaliação clínica do risco adiciona informação para essa mensuração. Por exemplo, em um paciente com escanometria $\dot{V}/\dot{Q}$ de baixa probabilidade, o risco de êmbolos pulmonares pode ser elevado, cerca de 40%, naqueles com uma alta probabilidade clínica, e baixo, cerca de 4%, naqueles com uma baixa probabilidade clínica. As escanometrias $\dot{V}/\dot{Q}$ funcionam durante a avaliação clínica que julgam os riscos e benefícios da arteriografia pulmonar.

***Quadro 9.12*** Resolução das tromboembolias pulmonares tratadas com heparina, avaliada pela escanometria perfusional seriada[1]

| Tempo após o evento | Número de pacientes | Resolução (% ± DP) |
|---|---|---|
| 24 h | 70 | 7 ± 28 |
| 2 dias | 65 | 16 ± 30 |
| 3 dias | 65 | 21± 30 |
| 5 dias | 69 | 32 ± 31 |
| 7 dias | 67 | 42 ± 32 |
| 14 dias | 62 | 56 ± 30 |
| 3 meses | 60 | 75 ± 26 |
| 6 meses | 55 | 77 ± 25 |
| 12 meses | 50 | 77 ± 23 |

[1]Segundo The Urokinase Pulmonary Embolism Trial: Circulation 1973;47 (supl. 2):1.

## G. Recuperação

A variabilidade entre os pacientes é tão grande que generalizações são difíceis de serem feitas. Um grande número de pacientes monitorados serialmente, com avaliação quantitativa, se encontra no estudo da Investigação Prospectiva do Diagnóstico de Embolia Pulmonar. Nesse estudo, as mensurações seriadas da perfusão mostraram uma recuperação substancial em 9 a 14 dias (Quadro 9.12). Estudos mais modernos, alguns envolvendo a angiografia quantitativa, têm tendido para a confirmação do curso temporal desses achados.

Em poucos pacientes, a embolia pulmonar não se recuperou completamente, porém se tornou organizada e incorporada no interior das paredes arteriais pulmonares, sob a forma de uma massa fibrosa epitelizada. Com o tempo, isso pode levar à tromboembolia pulmonar crônica. Essa entidade se apresenta com estenose central das artérias pulmonares, hipertensão pulmonar e insuficiência ventricular direita (*cor pulmonale*). O tratamento é cirúrgico.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**39.** *De onde se originam 95% das tromboembolias pulmonares?*

**40.** *Quais são os fatores de risco da tromboembolia pulmonar?*

**41.** *Que mudanças hemodinâmicas são resultantes da tromboembolia pulmonar significativa?*

**42.** *Quais as mudanças nas relações de ventilação-perfusão que são resultantes da tromboembolia pulmonar significativa?*

**43.** *Sugira algumas possíveis explicações para a hipoxemia na tromboembolia pulmonar.*

**44.** *Quais são as manifestações clínicas da tromboembolia pulmonar?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 33

*Uma mulher de 25 anos de idade anteriormente bem se apresenta em seu consultório com queixa de episódios de falta de ar e de opressão torácica. Ela teve os sintomas presentes e ausentes por aproximadamente 2 anos, mas afirma que ultimamente eles pioraram, ocorrendo de duas a três vezes ao mês. Ela observa que os sintomas são piores durante os meses de primavera. Não apresenta sintomas induzidos pelos exercícios, nem sintomas noturnos. O histórico familiar é positivo para um pai com asma. É solteira e trabalha como secretária em uma empresa de alta tecnologia. Mora com uma colega de quarto, que se mudou há aproximadamente 2 meses. A colega de quarto tem um gato. A paciente fuma ocasionalmente quando sai com os amigos, bebe socialmente e não tem histórico de uso de drogas. O exame revela sibilos discretos ao final da expiração. A história e o exame físico são compatíveis com o diagnóstico de asma. As provas de função pulmonar são solicitadas para confirmar o diagnóstico.*

Questões

**A.** *Quais as três categorias de agentes provocadores que podem desencadear a asma? Quais os possíveis desencadeadores nesta paciente?*

**B.** *Descreva os eventos iniciais responsáveis pela patogênese da asma. Como isso resulta na inflamação crônica e na hipersensibilidade da via respiratória?*

**C.** *Que mecanismos patogênicos são responsáveis pelos sintomas de sibilos, falta de ar e opressão torácica da paciente?*

**D.** *O que você espera dos resultados dos testes da função pulmonar dela? Por quê?*

### CASO 34

*Um homem de 68 anos de idade se apresenta à clínica com uma reclamação de falta de ar. Ele afirma que tem apresentado a respiração progressivamente mais curta nos últimos 2 meses, tanto que agora tem falta de ar ao caminhar um quarteirão. Além disso, observou o surgimento de uma tosse não-produtiva. Ele nega febre, calafrios, suor noturno, dores no peito, ortopnéia, ou dispnéia paroxística noturna. Não tem observado nenhum edema nas extremidades inferiores. O histórico médico não é significativo. O exame físico revela uma freqüência respiratória de 19/min e estertores inspiratórios finos e secos ouvidos através de ambos os campos pulmonares. O baqueteamento digital está presente. É feito o diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática.*

Questões

**A.** *Quais são os eventos celulares envolvidos na lesão e fibrose pulmonares, na fibrose pulmonar idiopática?*

**B.** *Que mecanismos fisiopatológicos são responsáveis pelos sintomas de dispnéia e tosse do pa-*

*ciente? Que mecanismos patogênicos são responsáveis pelos achados físicos de taquipnéia, estertores inspiratórios e baqueteamento digital neste paciente?*

**C.** *O que você pode esperar que a radiografia de tórax revele? E a prova de função pulmonar?*

### CASO 35

*Um homem de 72 anos de idade se apresenta ao setor de emergência reclamando de falta de ar intensa. Ele tem hipertensão de longa data, malcontrolada, um histórico de doença arterial coronariana e dois infartos do miocárdio. Cerca de 1 semana antes da admissão, teve um episódio de dor subesternal no peito, que durou aproximadamente 30 min. Desde então, tem notado a falta de ar progressiva ao ponto de agora ficar dispnéico aos mínimos exercícios, como andar pelo quarto. Ele nota o encurtamento da respiração e a falta de ar enquanto deitado. Só está confortável quando apoiado sobre três travesseiros. Ele é ocasionalmente acordado de seu sono com falta de ar aguda. Ao exame está afebril, com uma pressão sanguínea de 160/100 mmHg, uma freqüência cardíaca de 108/min e respiratória de 22/min, e uma saturação de oxigênio de 88% em ar ambiente. Está pálido, frio e sudorêico. A pressão venosa jugular é de 10 cm $H_2O$. A ausculta torácica revela roncos em ambos os pulmões até a metade de seus campos. O exame cardíaco revela taquicardia, $B_3$ e $B_4$ audíveis. Não são audíveis sopros ou atritos. As extremidades estão sem edema. O ECG mostra hipertrofia ventricular esquerda e ondas Q nas derivações anteriores e laterais, compatíveis com o histórico de hipertensão e infarto do miocárdio do paciente. A radiografia de tórax revela infiltrados bilaterais penuginosos, quadro compatível com edema pulmonar. Ele foi admitido na unidade de terapia intensiva com um diagnóstico de falência congestiva cardíaca e, possivelmente, infarto do miocárdio.*

Questões

**A.** *Quais são os quatro fatores que justificam quase todos os casos de edema pulmonar? Qual o provável responsável pelo edema pulmonar deste paciente?*

**B.** *Como a função cardíaca deficiente causa o edema pulmonar?*

### CASO 36

*Um homem de 57 anos de idade é submetido a uma prótese total do joelho em razão de uma doença degenerativa grave da articulação. Quatro dias após a cirurgia, ele desenvolve um início agudo de falta de ar e dor pleurítica do lado direito do peito. No momento está com um estresse respiratório moderado e uma freqüência respiratória de 28/min, e cardíaca de 120 bpm, e pressão sanguínea de 110/70 mmHg. A saturação de oxigênio é de 90% em ar ambiente. O exame do pulmão é normal. O exame cardíaco revela taquicardia, mas de resto é sem relevância. A extremidade inferior direita é pós-cirúrgica, cicatrizando bem, com edema de 2+, sensibilidade, eritema e calor na região poplítea; a perna esquerda está normal. Tem um sinal de Homan positivo na direita. Se suspeita de embolia pulmonar.*

Questões

**A.** *Onde a embolia pulmonar provavelmente surgiu?*

**B.** *Quais são os fatores de risco de tromboembolia neste paciente?*

**C.** *Quais são as alterações hemodinâmicas observadas na embolia pulmonar aguda?*

**D.** *Que mudanças podem ser esperadas nas relações de ventilação-perfusão? Como você pode esperar que esteja a A–a $\Delta P_{O_2}$?*

## BIBLIOGRAFIA


### *Geral*

Crystal RG *et al*: *The Lung: Scientific Foundations*, 2nd ed. Lippincott-Raven, 1997.

Hlastala MP, Berger AJ: *Physiology of Respiration*, 2nd ed. Oxford Univ Press, 2001.

Lumb AB, Nunn JF: *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 5th ed. Butterworth-Heinemann, 1999.

Murray JF: *The Normal Lung*, 2nd ed. WB Saunders, 1986.

Murray JF, Nadel JA: *Textbook of Respiratory Medicine*, 3rd ed. WB Saunders, 2000.

West JB: *Pulmonary Pathophysiology: The Essentials,* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

West JB: *Respiratory Physiology: The Essentials*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

### *Fisiologia e fisiopatologia*

Booth S *et al*: The use of oxygen in the palliation of breathlessness. A report of the expert working group of the Scientific Committee of the Association of Palliative Medicine. Respir Med 2004;98:66.

Epstein SK, Singh N: Respiratory acidosis. Respir Care 2001;46: 366.

Laghi F, Tobin MJ: Disorders of the respiratory muscles. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:10.

Macklem PT: The physiology of small airways. Am J Respir Crit Care Med 1998;157(5 Pt 2):S181.

Meek PM *et al*: American Thoracic Society Consensus Statement. Dyspnea: Mechanisms, assessment and management: A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:321.

Naughton MT: Pathophysiology and treatment of Cheyne-Stokes respiration. Thorax 1998;53:514.

Pasterkamp H *et al*: Respiratory sounds: Advances beyond the stethoscope. Am J Respir Crit Care Med 1997;156(3 Pt 1): 974.

Pierson DJ: Pathophysiology and clinical effects of chronic hypoxia. Respir Care 2000;45:39.

Tobin MJ: Advances in mechanical ventilation. N Engl J Med 2001;344:1986.

Treacher DF, Leach RM: Oxygen transport. (Two parts.) BMJ 1998;317:1302, 1370.

Weisman IM *et al*: ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:211.

West JB: The physiologic basis of high-altitude diseases. Ann Intern Med 2004;141:789.

West JB: Understanding pulmonary gas exchange: Ventilation-perfusion relationships. J App Physiol 2004;97:1603.

### *Doença pulmonar obstrutiva*

Aliverti A, Macklem PT: How and why exercise is impaired in COPD. Respiration 2001;68:229.

Barnes PJ: New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. Annu Rev Med 2003;54:113.

MacNee W: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med (Two parts.) 1994;150:833, 1158.

Maddox L, Schwartz DA: The pathophysiology of asthma. Annu Rev Med 2002;53:477.

Orozco-Levi M: Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: Impairment or adaptation? Eur Respir J Suppl 2003;46:41s.

Rodrigo GJ *et al*: Acute asthma in adults: A review. Chest 2004; 125:1081.

Sciurba FC: Physiologic similarities and differences between COPD and asthma. Chest 2004;126(2 suppl):117S.

### Doença pulmonar restritiva

American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277.

Gross TJ, Hunninghake GW: Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2001;345:517.

Kaminski N *et al*: Idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 2003;29(3 suppl):S1.

Noble PW: Idiopathic pulmonary fibrosis. New insights into classification and pathogenesis usher in a new era therapeutic approaches. Am J Respir Cell Mol Bio 2003;29(3 suppl):S27.

Thannickal VJ *et al*: Mechanisms of pulmonary fibrosis. Ann Rev Med 2004;55:395.

### Edema pulmonar

Crandall ED, Matthay MA: Alveolar epithelial transport. Basic science to clinical medicine. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1021.

Ketai LH, Godwin JD: A new view of pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. J Thorac Imaging 1998;13:147.

Raijmakers PG *et al*: What is the cause of pulmonary oedema after acute myocardial infarction? A case study. Intens Care Med 1996;22:591.

### Insuficiência respiratória aguda e SARA

Bersten AD *et al*: Respiratory mechanics and surfactant in the acute respiratory distress syndrome. Clin Exper Pharmacol Physiol 1998;25:955.

Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:294.

Gattinoni L *et al*: Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. JAMA 1994;271:1772.

Hess DR: The evidence for noninvasive positive-pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: A systematic review of the literature. Respir Care 2004;49:810.

Petrucci N, Iacovelli W: Ventilation with smaller tidal volumes: A quantitative systematic review of randomized controlled trials. Anesth Analg 2004;99:193.

Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 2000;342:1301.

Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;342:1334.

Weinacker AB, Vaszar LT: Acute respiratory distress syndrome: Physiology and new management strategies. Annu Rev Med 2001;52:221.

### Embolia pulmonar

Dalen JE: Pulmonary embolism: What have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. Chest 2002;122:1440.

Eliott CG: Pulmonary physiology during pulmonary embolism. Chest 1992; 101(suppl 4):163S.

Fedullo PF, Tapson VF: Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. N Engl J Med 2003;349:1247.

Hyers TM: Venous thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1.

PIOPED Investigators: Value of ventilation–perfusion scan in acute pulmonary embolism. JAMA 1990;263:2753.

Santolicandro A *et al*: Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:336.

Stein PD *et al*: D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: A systematic review. Ann Intern Med 2004;140:589.

Wood KE: Major pulmonary embolism: Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. Chest 2002;121:877.

# Distúrbios cardiovasculares: doenças do coração

10

*Fred M. Kusumoto, MD*

As doenças do sistema cardiovascular confrontam, freqüentemente, o médico envolvido no dia-a-dia da assistência aos pacientes. O conhecimento dos processos fisiopatológicos subjacentes, associados às doenças do coração e dos grandes vasos, fornece uma base crítica para o tratamento do paciente. Este capítulo lida com as doenças do coração e o próximo com as doenças dos grandes vasos. A estrutura e a função normais do coração são resumidas aqui, e os mecanismos fisiopatológicos para os problemas cardíacos comumente encontrados são, então, discutidos, com ênfase sobre arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, cardiopatia valvar, doença arterial coronariana e doenças do pericárdio.

## ESTRUTURA E FUNÇÃO NORMAIS DO CORAÇÃO

### ANATOMIA

O coração é um órgão complexo, cuja função primária é bombear o sangue através das circulações pulmonar e sistêmica. Ele é composto de quatro câmaras musculares: as câmaras bombeadoras principais, ventrículos esquerdo e direito, e os átrios esquerdo e direito, que atuam como "bombas de ajuste", responsáveis pelos 20 a 30% finais do enchimento ventricular (Fig. 10.1A). O retorno venoso periférico das veias cavas inferior e superior enche o átrio e o ventrículo direitos (através da valva tricúspide aberta) (Fig. 10.1B). Com a contração atrial, o sangue adicional flui através da valva tricúspide aberta e completa o enchimento do ventrículo direito. O sangue não-oxigenado é bombeado, então, para a artéria pulmonar e os pulmões pelo ventrículo direito, através da valva pulmonar (Fig. 10.1C). O sangue oxigenado retorna dos pulmões para o átrio esquerdo, pelas quatro veias pulmonares (Fig. 10.1D). A contração seqüencial do átrio e do ventrículo esquerdos bombeia o sangue de volta aos tecidos periféricos. A valva mitral separa o átrio e o ventrículo esquerdos, e a valva aórtica separa o ventrículo esquerdo da aorta (Figs. 10.1D e 10.1E).

O coração fica solto no saco pericárdico, preso às estruturas do mediastino apenas pelos grandes vasos. Durante o desenvolvimento embrionário, o coração se invagina para dentro do saco pericárdico, como um punho empurrado para dentro de um balão parcialmente inflado. O saco pericárdico é composto de uma camada interna serosa (pericárdio visceral), diretamente oposta ao miocárdio, e de uma camada externa fibrosa, chamada de pericárdio parietal. Sob condições normais, aproximadamente 40 a 50 m$\ell$ de líquido claro, que provavelmente é um ultrafiltrado do plasma, enchem o espaço entre as camadas do saco pericárdico.

As artérias coronárias principais, direita e esquerda, originam-se da raiz da aorta, e fornecem o principal suprimento de sangue para o coração (Fig. 10.2). A grande artéria coronária principal esquerda em geral ramifica-se em artéria coronária descendente anterior esquerda e artéria coronária circunflexa. A artéria coronária descendente anterior esquerda emite os ramos diagonal e septal, que fornecem sangue para a parede anterior e septo do coração, respectivamente. A artéria coronária circunflexa continua em torno do coração, no sulco atrioventricular esquerdo, e se ramifica nas grandes artérias marginais obtusas, que suprem o sangue para a parede ventricular esquerda livre. A artéria coronária direita viaja no sulco atrioventricular direito, e fornece sangue para o ventrículo direito, através dos ramos marginais agudos. A artéria descendente posterior, que supre sangue para as paredes posterior e inferior do ventrículo esquerdo, origina-se da artéria coronária direita em 80% das pessoas (circulação dominante direita) e da artéria circunflexa nas demais (circulação dominante esquerda).

A contração das câmaras cardíacas é coordenada por várias regiões do coração, que são compostas de miócitos, com propriedades especializadas de automatismo (marca-passo) e condução (Fig. 10.3). Células no nodo sinoatrial (SA) e no nodo atrioventricular (AV) têm cadências rápidas de marca-passo (nodo SA: 60 a 100 bpm; nodo AV: 40 a 70 bpm), e o feixe de His e as fibras de Purkinje caracterizam-se por ritmos de condução rápidos. Como o nodo SA tem o ritmo de marca-passo intrínseco mais rápido, é, em geral, o local do início do impulso elétrico cardíaco, durante o batimento normal do coração. O impulso, então, despolariza rapidamente tanto o átrio esquerdo quanto o direito, enquanto viaja para o nodo AV. A velocidade de condução reduz-se de 1 m/s, no tecido atrial, para 0,05 m/s, no tecido nodal. Depois do retardo no nodo AV, o impulso move-se rapidamente para baixo pelo feixe de His (1 m/s) e pelas fibras de Purkinje (4 m/s), para despolarizar, simultaneamente, os ventrículos direito e esquerdo. Os átrios e os ventrículos são separados por um arcabouço fibroso que é eletricamente inerte, de modo que, sob condições normais, o nodo AV e o feixe de His contíguo formam a única conexão elétrica entre os átrios e os ventrículos. Esse arranjo permite que os átrios e os ventrículos batam de forma sincrônica, e minimiza a chance de retroalimentação elétrica entre as câmaras.

A atividade elétrica do coração pode ser mensurada na superfície corporal, em posições padronizadas, pela eletrocardiografia. No eletrocardiograma (ECG), a onda P representa a despolarização do tecido atrial; o intervalo (QRS) da onda eletrocardiográfica, a despolarização ventricular; e a onda T, a repolarização ventricular (Fig. 10.3). Visto que a despolarização ventricular normal ocorre quase simultaneamente nos ventrículos direito e esquerdo — em geral em 60 a 100 ms — o complexo QRS é estreito. Embora a atividade elétrica dos pequenos tecidos especializados de condução não possa ser

mensurada diretamente a partir da superfície, o intervalo entre a onda P e o início do complexo QRS (intervalo PR) representa, primariamente, o tempo de condução do nodo AV e do feixe de His.

## HISTOLOGIA

Os miócitos ventriculares têm, normalmente, 50 a 100 mm de comprimento e 10 a 25 mm de largura. Os miócitos atriais e nodais são menores, enquanto os miócitos do sistema de Purkinje são maiores, em ambas as dimensões. Os miócitos são preenchidos com centenas de feixes estriados paralelos denominados miofibrilas. As miofibrilas são compostas de unidades repetidoras chamadas de sarcômeros, que formam a principal unidade contrátil do miócito (Fig. 10.4). Os sarcômeros são estruturas complexas, compostas de proteínas contráteis, miosina e actina, que são conectadas por pontes transversais, e de um complexo protéico regulador, tropomiosina. (Ver seção Fisiologia celular, adiante.)

## FISIOLOGIA

### Fisiologia do coração completo

Posto que os ventrículos são as bombas fisiológicas primárias do coração, a análise focalizou essas câmaras, particularmente o ventrículo esquerdo. A função dos ventrículos intactos é estudada, tradicionalmente, pela avaliação das relações pressão-tempo e pressão-volume.

Na **análise pressão-tempo** (Fig. 10.5), as pressões nas câmaras do coração e nos grandes vasos são mensuradas durante o ciclo cardíaco, e lançadas em gráfico como uma função de tempo. No começo do ciclo cardíaco, o átrio esquerdo se contrai, forçando sangue adicional para o ventrículo esquerdo e dando origem a uma onda *a* no traçado da pressão atrial esquerda. No final da diástole, a valva mitral se fecha, produzindo a primeira bulha ($B_1$), e segue-se um breve período de contração isovolumétrica, durante o qual tanto a valva mitral quanto a aórtica estão fechadas, mas o ventrículo esquerdo está se con-

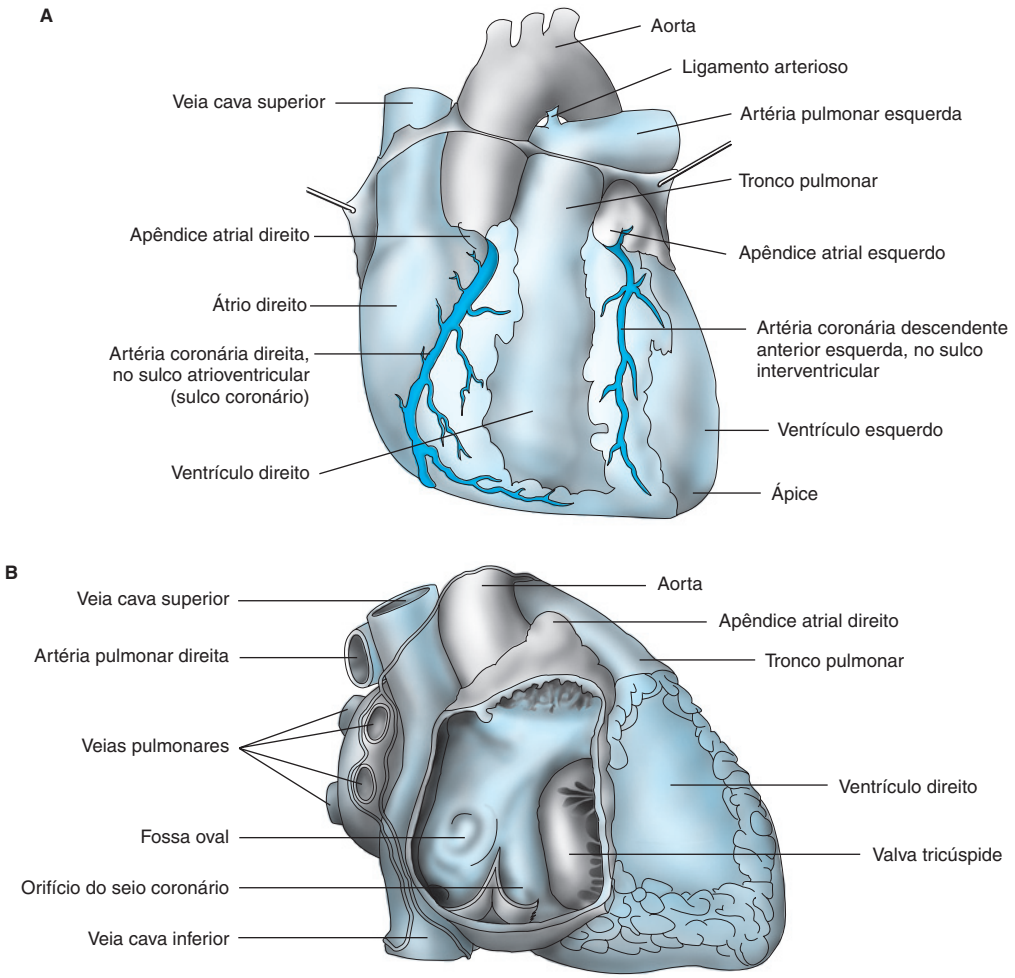



***Fig. 10.1*** Anatomia do coração. **A:** vista anterior do coração. **B:** vista do coração direito, com a parede atrial direita retirada, para mostrar o átrio direito. **C:** vista anterior do coração, com a parede anterior removida, para mostrar a cavidade ventricular direita. **D:** vista do coração esquerdo, com a parede ventricular esquerda voltada para trás, para mostrar a valva mitral. **E:** vista do coração esquerdo pelo lado esquerdo, com a parede livre do ventrículo esquerdo e a valva mitral cortadas, para revelar a valva aórtica. (Reproduzido, com autorização, de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1993 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

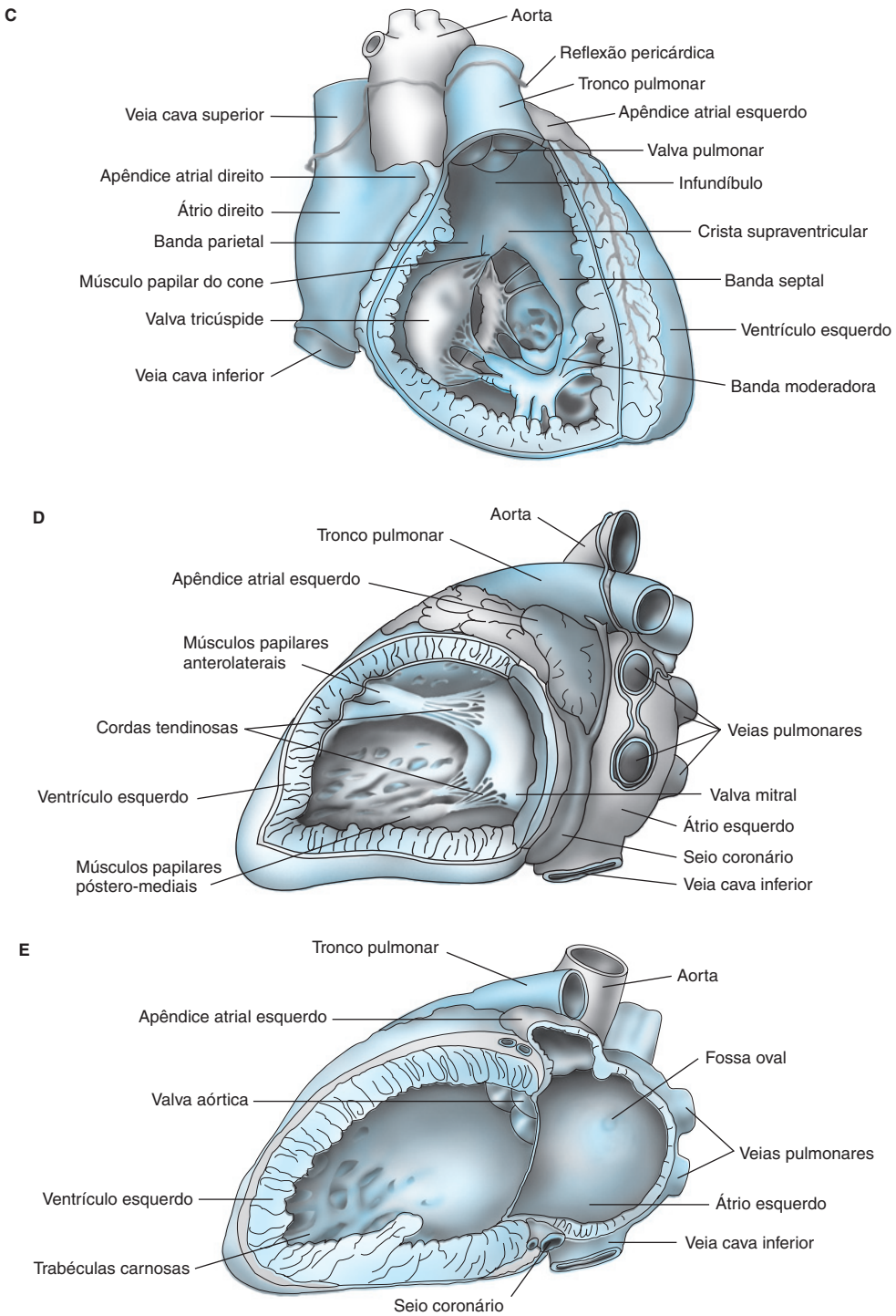



***Fig. 10.1*** Continução.

traindo ativamente. Quando a pressão intraventricular se eleva ao nível da pressão aórtica, a valva aórtica se abre e o sangue flui para a aorta. Depois disso, a aorta e o ventrículo esquerdo formam uma câmara contígua com pressões iguais, mas o volume ventricular esquerdo diminui, à medida que o sangue é expelido. A contração do ventrículo esquerdo pára e começa o relaxamento ventricular, e o fim da sístole é alcançado quando a pressão intraventricular cai abaixo da pressão aórtica. A valva aórtica então se fecha, e ouve-se a segunda bulha cardíaca ($B_2$). Durante toda a sístole, o sangue acumulou-se lentamente no átrio esquerdo (porque a valva mitral está fechada), dando origem à onda *v* no traçado da pressão atrial esquerda. Durante a primeira fase da diástole — relaxamento isovolumétrico — não ocorre alteração no volume ventricular, mas o relaxamento mantido do ventrículo leva a uma queda exponencial da pressão ventricular esquerda. O enchimento do ventrículo

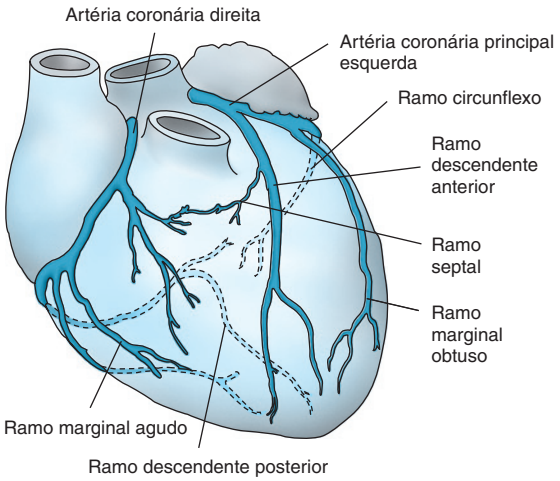



***Fig. 10.2*** Artérias coronárias e seus ramos principais, em seres humanos. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Ross G: The cardiovascular system. In: *Essentials of Human Physiology*. Ross G [editor]. Copyright © 1978 por Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago.)

esquerdo começa quando a pressão ventricular esquerda cai abaixo da pressão atrial esquerda, e a valva mitral se abre. O relaxamento ventricular é um processo relativamente longo, que começa antes que a valva aórtica se feche, e se estende além da abertura da valva mitral. A velocidade e extensão do relaxamento ventricular dependem de múltiplos fatores: freqüência cardíaca, espessura da parede, volume e formato da câmara, pressão aórtica, tônus simpático e presença, ou ausência, de isquemia miocárdica. Uma vez que a valva mitral se abre, há um período inicial de enchimento rápido do ventrículo, que contribui com 70 a 80% do volume de sangue para o ventrículo, e ocorre em grande parte por causa do gradiente de pressão atrioventricular. Na metade da diástole, o fluxo para o ventrículo esquerdo já ficou mais lento e o ciclo cardíaco começa novamente, com a próxima contração atrial. A análise pressão-tempo auricular ventricular direita é semelhante, mas com pressões mais baixas, porque a impedância ao fluxo no sistema vascular pulmonar é muito mais baixa que na circulação sistêmica.

Na **análise pressão-volume** (Fig. 10.6), a pressão durante o ciclo cardíaco é registrada como uma função do volume, em vez do tempo. Durante a diástole, à medida que aumenta o volume ventricular, tanto durante o período inicial de enchimento rápido, quanto na contração atrial, a pressão ventricular aumenta (curva **da**). A forma e a posição dessa curva, a **relação pressão-volume diastólica**, dependem das propriedades de relaxamento do ventrículo, de seu recuo elástico e de sua capacidade de distensão. A curva desvia-se para a esquerda (pressão mais elevada para um dado volume) se o relaxamento do ventrículo diminuir, se este perder seu recuo elástico, ou se tornar mais rígido. No começo da sístole, inicia-se a contração ventricular ativa, e o volume permanece inalterado (período de contração isovolumétrica) [**ab**]. Quando a pressão ventricular esquerda alcança a pressão aórtica, a valva aórtica se abre, e o volume ventricular diminui à medida que o ventrículo expele seu sangue (curva **bc**). No fim da sístole (**c**), a valva aórtica se fecha e começa o relaxamento isovolumétrico (**cd**). Quando a valva mitral se abre, começa o enchimento do ventrículo para o próximo ciclo cardíaco, repetindo-se todo o processo. A área abrangida por esta alça representa a quantidade de trabalho

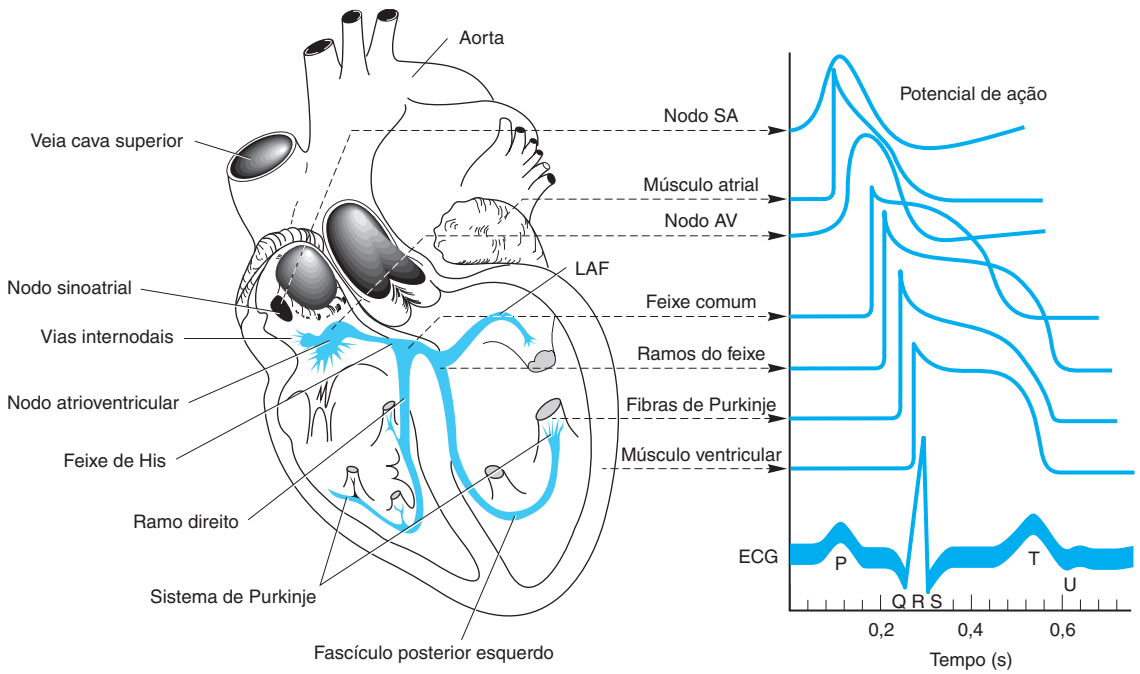



***Fig. 10.3*** Sistema de condução do coração. Potenciais de ação transmembrana típicos para os nodos SA e AV, para as outras partes do sistema de condução, e para os músculos atriais e ventriculares são mostrados juntamente com a correlação à atividade elétrica registrada no extracelular (*i. e.*, o eletrocardiograma [ECG]). Os potenciais de ação e o ECG são desenhados no mesmo eixo de tempo, mas com pontos zero diferentes na escala vertical. O intervalo PR é medido do começo da onda P ao começo do QRS. (LAF, fascículo anterior esquerdo.) (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

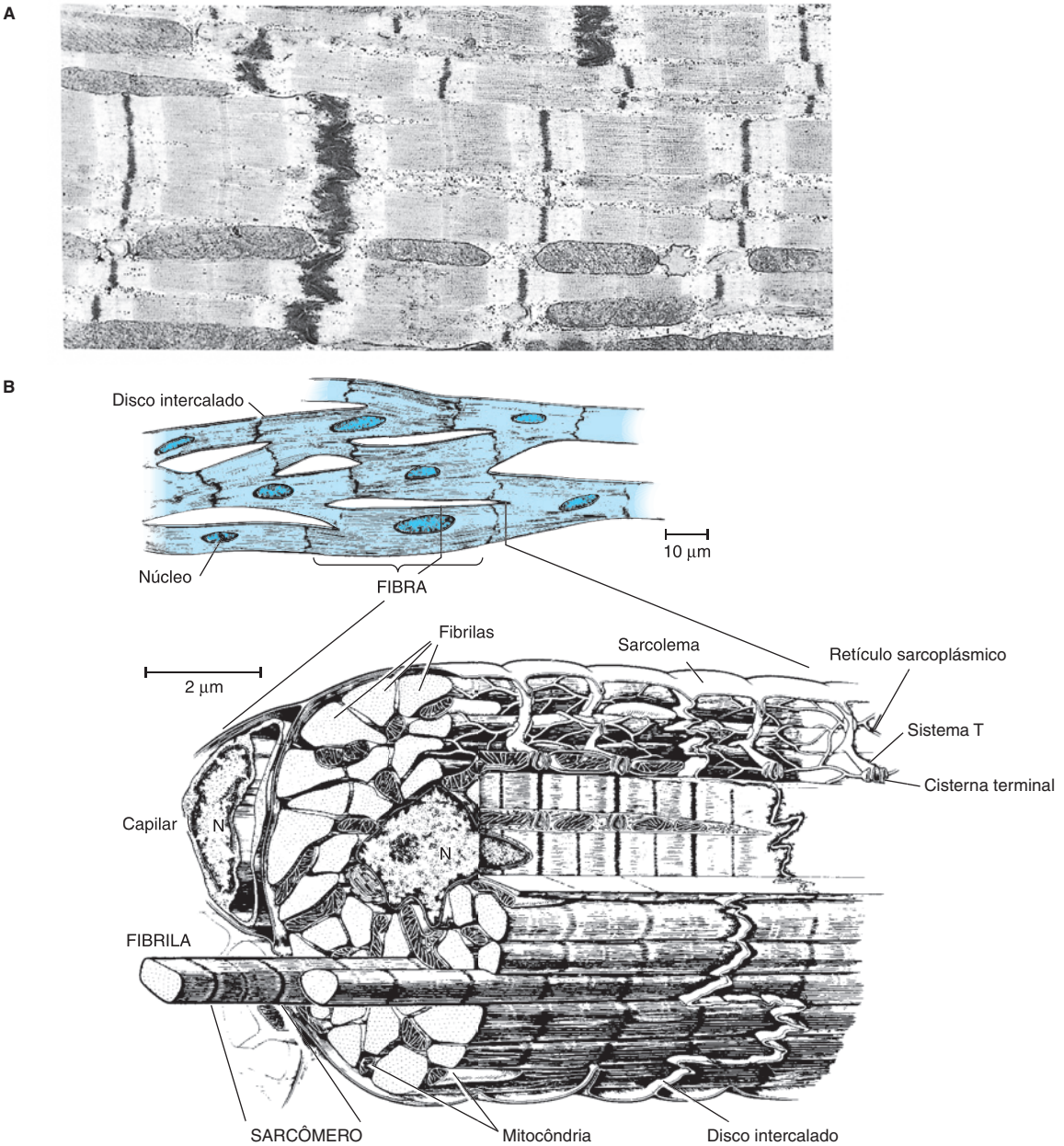



***Fig. 10.4*** **A:** microfotografia eletrônica do músculo cardíaco. As linhas espessas borradas são discos intercalados (ampliado 12.000 vezes). (Reproduzido, com autorização, de Bloom W, Fawcett DW: *A Textbook of Histology,* 10ª ed. Saunders, 1975). **B:** diagrama do músculo cardíaco, como visto ao microscópio óptico **(no alto)** e ao microscópio eletrônico **(embaixo)**. (N, núcleo.) (Reproduzido, com autorização, de Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. N. Engl J Med 1967;277:794.)

realizada pelo ventrículo durante um ciclo cardíaco. A posição do ponto **c** é dependente da **curva pressão-volume sistólica isovolumétrica**. Se o ventrículo se encher com quantidades variáveis de sangue (pré-carga), e tiver possibilidade de se contrair, mas a valva aórtica for impedida de se abrir, existirá uma relação relativamente linear, denominada curva pressão-volume sistólica isovolumétrica (Fig. 10.6B). A inclinação e posição dessa linha descrevem o estado contrátil inerente do ventrículo. Se a contratilidade for aumentada por catecolaminas, ou outros inotrópicos positivos, a linha se desviará para a esquerda.

As relações pressão-volume ajudam a ilustrar os efeitos dos diferentes estresses sobre o débito cardíaco. O débito cardíaco do ventrículo é o produto da **freqüência cardíaca** e do volume de sangue bombeado com cada batimento (**volume do batimento**). A largura da alça de pressão-volume é a diferença entre o volume do fim da diástole e o volume do fim da sístole, ou o volume do batimento (Fig. 10.6). O volume do batimento é dependente de três parâmetros: contratilidade, pós-carga e pré-carga (Fig. 10.7). A alteração do estado contrátil do coração modificará a largura da alça de pressão-volume, pela mudança de posição da curva de pressão

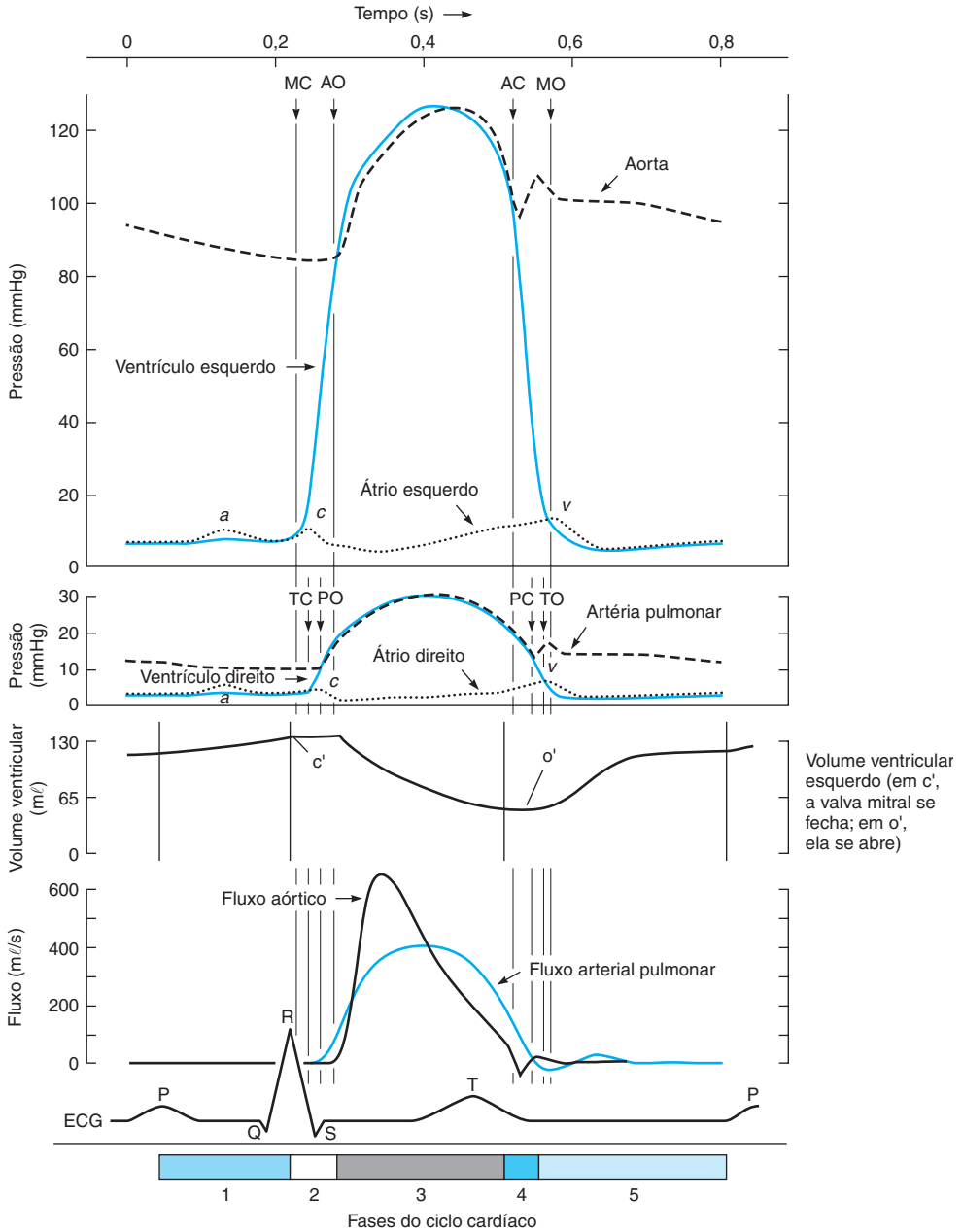



***Fig. 10.5*** Diagrama dos eventos no ciclo cardíaco. De cima para baixo: pressão (em mmHg) na aorta, no ventrículo esquerdo, no átrio esquerdo, na artéria pulmonar, no ventrículo direito, no átrio direito; fluxo sanguíneo (mℓ/s) na aorta ascendente e na artéria pulmonar; ECG. Abscissa, tempo em segundos. (A abertura e o fechamento valvares são indicados por AO e AC, respectivamente, para a valva aórtica; MO e MC, para a valva mitral; PO e PC, para a valva pulmonar; TO e TC, para a valva tricúspide.) Eventos do ciclo cardíaco a uma freqüência cardíaca de 75 bpm. As fases do ciclo cardíaco identificadas pelos números embaixo, são as seguintes: 1, sístole atrial; 2, contração ventricular isovolumétrica; 3, ejeção ventricular; 4, relaxamento ventricular isovolumétrico; 5, enchimento ventricular. Observar que na sístole final a pressão aórtica realmente excede a pressão ventricular esquerda. Entretanto, a inércia do sangue o mantém fluindo para fora do ventrículo, por um período curto. As relações de pressão no ventrículo direito e na artéria pulmonar são semelhantes. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Milnor, WR: The circulation. In: *Medical Physiology*. 2 vols. Mountcastle VB [editor]. Mosby, 1980; e de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

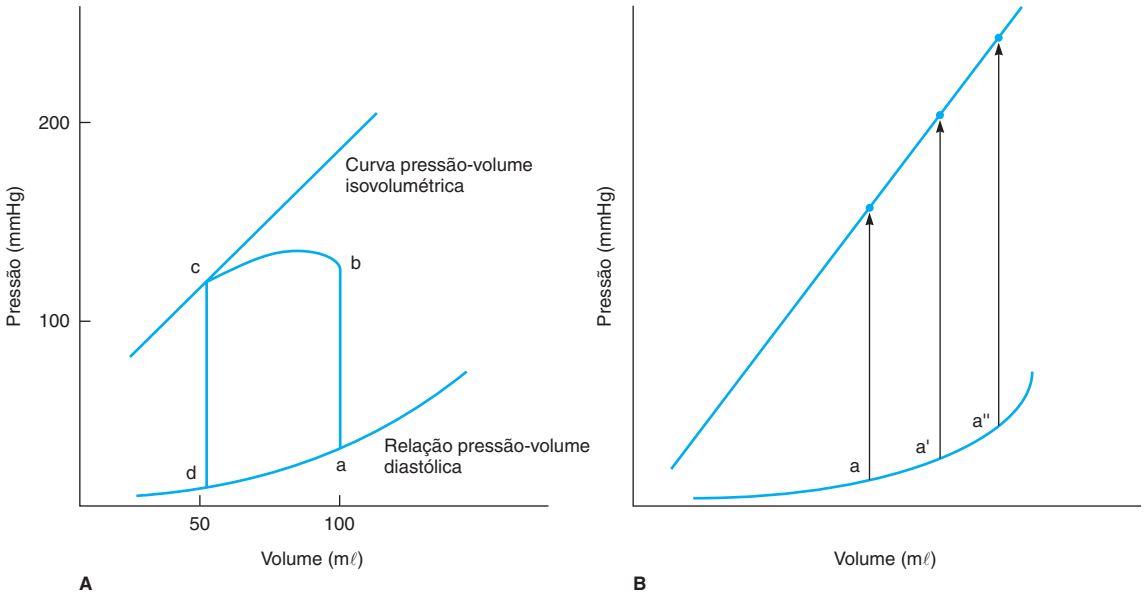



***Fig. 10.6*** **A:** alça pressão-volume para o ventrículo esquerdo. Durante a diástole, o ventrículo esquerdo se enche e a pressão aumenta ao longo da curva pressão-volume diastólica, de **d** para **a**. A linha **ab** representa a contração isométrica, e **bc** a fase de ejeção da sístole. A valva aórtica fecha-se no ponto **c**, e a pressão cai ao longo de **cd** (relaxamento isovolumétrico), até que a valva mitral se abre no ponto **d**, e o ciclo se repete. A distância de **b** a **c** representa o volume de contração ejetado por aquele batimento. O ponto **a** representa o fim da diástole e o ponto **c** o fim da sístole. **B:** se o ventrículo esquerdo for enchido por quantidades variáveis **a, a', a''**, e puder sofrer contração isovolumétrica, pode ser definida uma relação relativamente linear, a relação pressão-volume isovolumétrica.

sistólica isovolumétrica. A impedância contra a qual o coração deve trabalhar é chamada de **pós-carga**; o aumento da pós-carga (pressão aórtica para o ventrículo esquerdo) causará uma diminuição do volume do batimento. A **pré-carga** é a quantidade de enchimento do ventrículo no fim da diástole. Até certo ponto, quanto mais um miócito ou câmara ventricular for distendido, mais ele se contrairá (**relação Frank-Starling**), de modo que a pré-carga aumentada levará a um aumento do volume do batimento.

As relações pressão-tempo e pressão-volume são críticas para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos das moléstias que afetam toda a função da câmara ventricular, como insuficiência cardíaca e anormalidades valvares.

## Fisiologia celular

### A. Miócitos Ventriculares e Auriculares

O mecanismo celular de contração do miócito após estimulação elétrica é complexo demais para ser abordado completamente nesta seção, mas podem ser encontradas discussões excelentes de acoplamento eletromecânico. Em resumo, quando o miócito é estimulado, os canais de sódio na membrana superficial da célula (sarcolema) se abrem, e os íons sódio ($Na^+$) fluem em virtude do gradiente eletroquímico para dentro da célula. Essa onda repentina de íons para dentro é responsável pela elevação acentuada do potencial de ação do miócito (fase 0) (Fig. 10.8). Segue-se uma fase de platô, durante a qual o potencial da membrana celular permanece relativamente inalterado, em virtude do fluxo para dentro de íons cálcio ($Ca^{2+}$), e ao fluxo para fora de íons potássio ($K^+$), através de vários e diferentes canais de potássio especializados. A repolarização ocorre por causa da continuação do fluxo de $K^+$ para fora, depois que o fluxo para dentro de $Ca^{2+}$ cessou.

Dentro da célula, a mudança no potencial da membrana pelo súbito afluxo de $Na^+$ e o aumento subseqüente do $Ca^{2+}$ intracelular levam o retículo sarcoplásmico a liberar um grande número de íons cálcio, através de canais especializados de liberação de $Ca^{2+}$. O mecanismo de sinalização exato não é conhecido. Uma vez no citoplasma, contudo, o $Ca^{2+}$ liberado a partir do retículo sarcoplásmico prende-se às proteínas reguladoras, troponina e tropomiosina. A miosina e a actina têm, então, a possibilidade de interagir, e as pontes transversais entre elas se curvam, dando origem à contração (Fig. 10.9). O processo de relaxamento também é malcompreendido, mas parece envolver o retorno de $Ca^{2+}$ ao retículo sarcoplásmico, através de duas proteínas transmembrana nele embebidas: a $Ca^{2+}$-ATPase e a fosfolamban. A recaptação de $Ca^{2+}$ é um processo ativo, que requer o trifosfato de adenosina (ATP).

### B. Células Marca-passo

O potencial de ação das células marca-passo é diferente daquele descrito para os miócitos ventriculares e atriais (Fig. 10.8). Canais de sódio rápidos estão ausentes, de modo que a fase 0 de despolarização rápida não é observada nas células dos nodos SA e AV. Além disso, essas células caracterizam-se por automatismo aumentado, de uma fase 4 de despolarização espontânea relativamente rápida. Uma combinação de redução do efluxo de $K^+$ e do influxo de $Na^+$ e $Ca^{2+}$, via canais especializados, parece ser responsável por essa alteração dinâmica do potencial da membrana. As miofibrilas são escassas, embora presentes, nas células marca-passo especializadas.

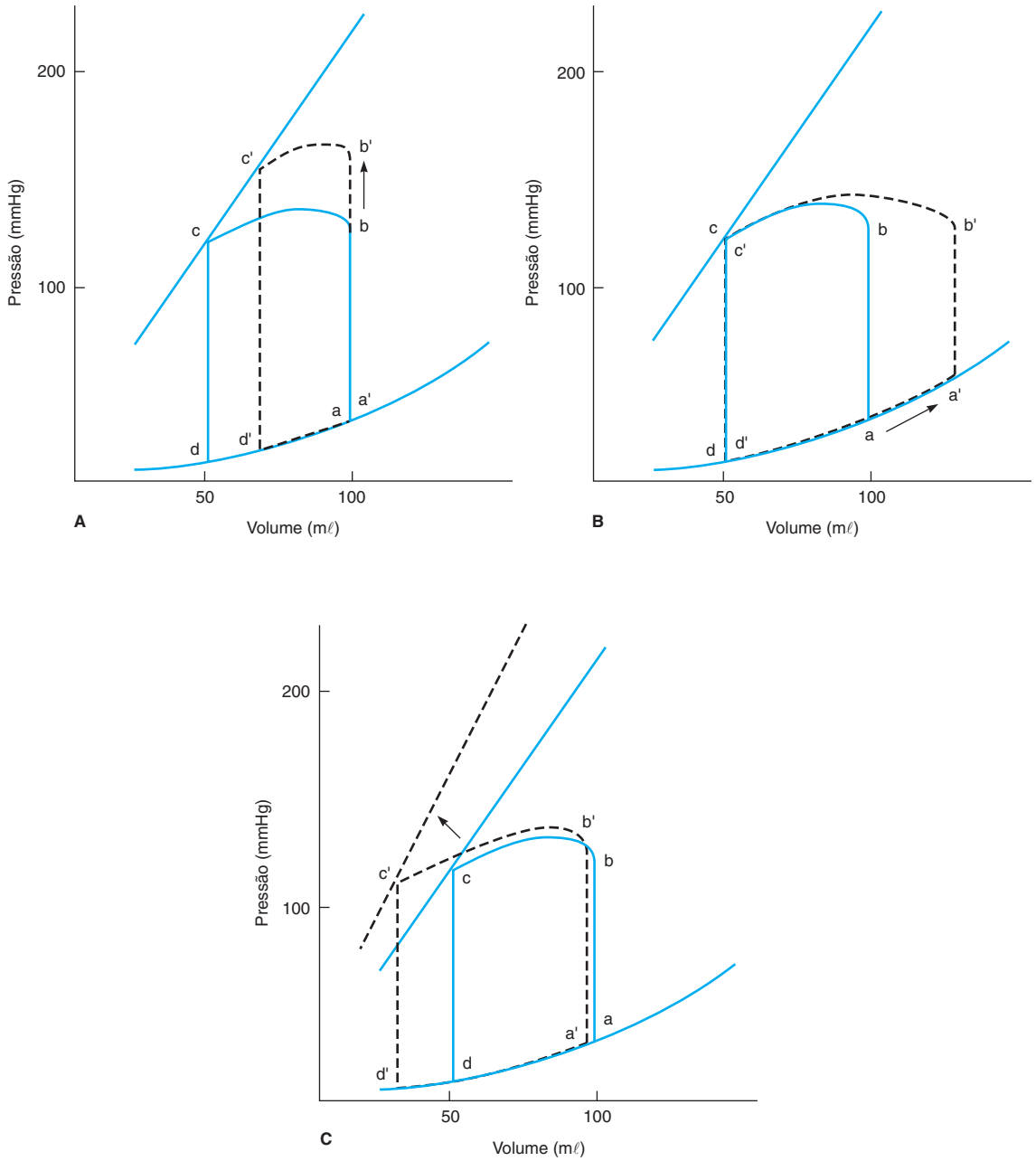



***Fig. 10.7*** **A:** o aumento da pós-carga de **b** para **b'** diminui o volume de batimento de **bc** para **b'c'**. **B:** o aumento da pré-carga de **a** para **a'** aumenta o volume de batimento de **bc** para **b'c'**, mas à custa do aumento da pressão diastólica final. **C:** o aumento do estado contrátil desloca a relação pressão-volume isovolumétrica para a esquerda, elevando o volume de batimento de **bc** para **b'c'**.

## AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Quais são as diferenças nas propriedades de marca-passo e condução das diferentes regiões do coração, e por que tais diferenças explicam a observação de que os impulsos elétricos cardíacos normalmente originam-se no nodo SA?*
2. *Descreva a análise pressão-tempo através do ciclo cardíaco.*
3. *Descreva a análise pressão-volume através do ciclo cardíaco.*
4. *O que são pré-carga e pós-carga?*
5. *Descreva sumariamente o mecanismo molecular do acoplamento eletromecânico, na contração do miócito cardíaco.*

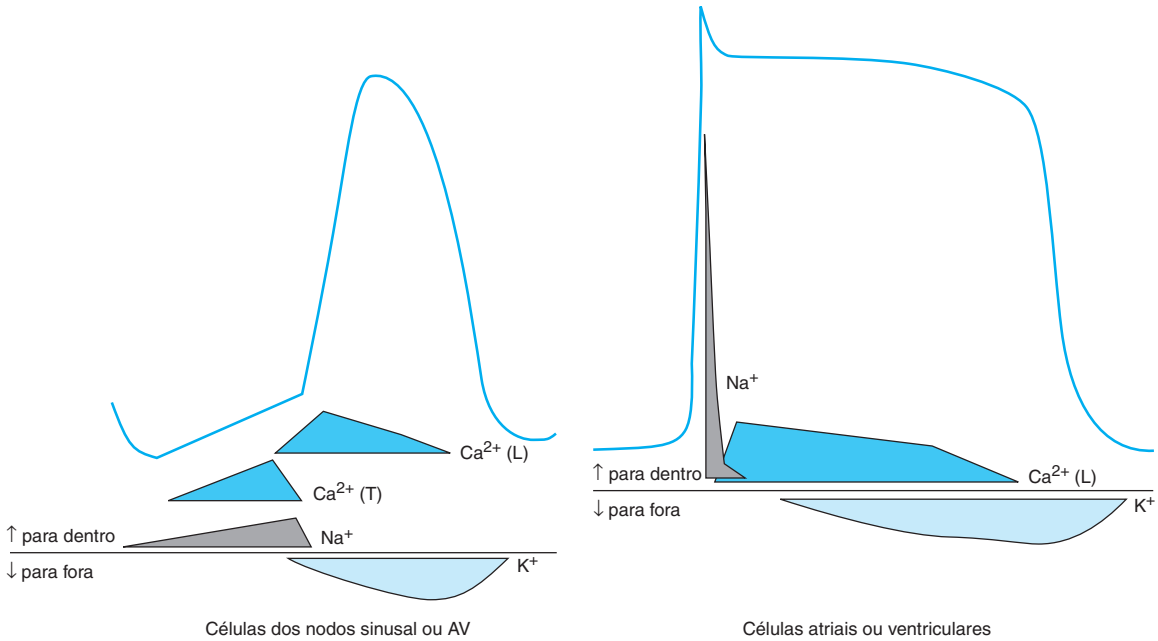



***Fig. 10.8*** Alterações nas conduções iônicas, responsáveis por gerar potenciais de ação para os tecidos ventricular ou atrial (direito), e uma célula do nodo sinusal ou AV (esquerda). Nas células dos nodos os canais de $Na^+$ rápidos estão ausentes, de modo que o potencial de ação da deflexão para cima é muito mais lento. A despolarização diastólica, observada nas células dos nodos, deve-se à diminuição do efluxo de $K^+$ e ao influxo lento de $Na^+$ e $Ca^{2+}$. $Ca^{2+}$ (T) influxo via canais (T) de $Ca^{2+}$; $Ca^{2+}$ (L) influxo via canais (L) de $Ca^{2+}$.

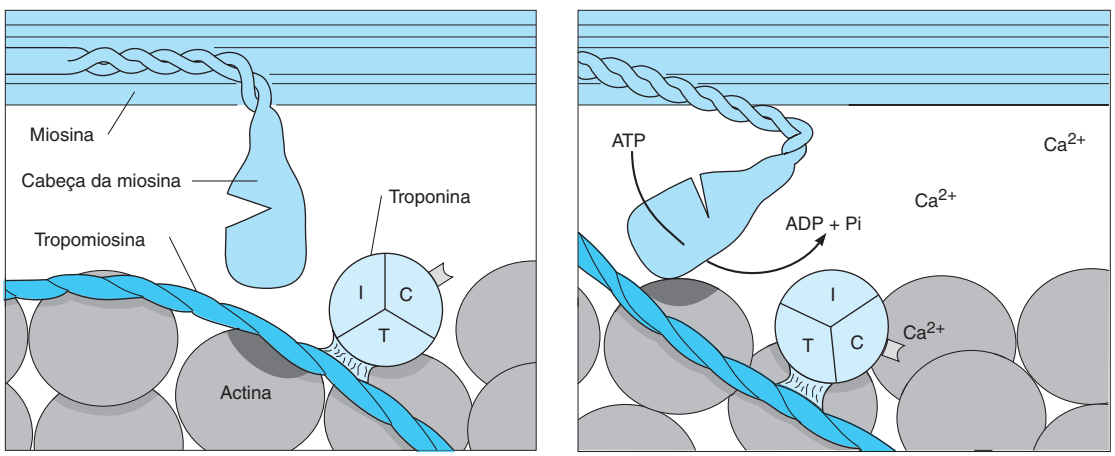



***Fig. 10.9*** Início da contração muscular pelo $Ca^{2+}$. Quando o $Ca^{2+}$ se prende à troponina C, a tropomiosina é deslocada lateralmente expondo o local da ligação para a miosina sobre a actina (área escura). Então, a hidrólise do ATP modifica a conformação da cabeça da miosina e alimenta sua ligação ao local exposto. Por simplicidade, apenas uma das duas cabeças da molécula da miosina-II é mostrada. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

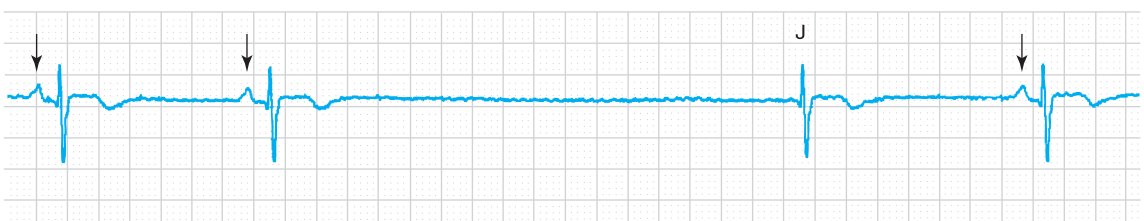



***Fig. 10.10*** Tira de ritmo mostrando a bradicardia resultante da pausa do nodo sinusal. A atividade atrial (**setas**) cessa repentinamente e depois de aproximadamente 3 s observa-se um batimento de escape de junção (J).

# FISIOPATOLOGIA DE DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES SELECIONADOS

## ARRITMIAS

Em repouso, o coração está normalmente ativado em uma freqüência de 50 a 100 bpm. Ritmos anormais do coração (arritmias) podem ser classificados, ou como demasiado lentos (bradicardias), ou excessivamente rápidos (taquicardias).

### Bradicardia

A bradicardia pode surgir por dois mecanismos básicos. Em primeiro lugar, a redução do automatismo do nodo sinusal pode resultar em freqüências cardíacas lentas, ou em pausas. Como exibido na Fig. 10.10, se a atividade marca-passo do nodo sinusal cessa, o coração será ativado, em geral, em uma freqüência mais lenta, por outros tecidos cardíacos com atividade de marca-passo. A redução do automatismo do nodo sinusal pode ocorrer durante períodos de aumento do tônus vagal (sono, massagem do seio carotídeo, "desmaio comum"), com o aumento da idade e secundariamente a fármacos (betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio).

Em segundo lugar, podem ocorrer freqüências cardíacas lentas se o impulso cardíaco for impedido de ativar normalmente os ventrículos, por causa de bloqueio da condução (Fig. 10.11). Posto que o anel valvar fibroso é eletricamente inerte, o nodo AV e o feixe de His formam, normalmente, a única conexão eletricamente ativa entre os átrios e os ventrículos. Embora esse arranjo seja útil para prevenir a retroalimentação entre as duas câmaras, ele também torna o nodo AV e o feixe de His locais vulneráveis ao bloqueio da condução entre os átrios e os ventrículos. Embora o bloqueio possa ser observado nos ramos dos feixes esquerdo ou direito, a bradicardia não ocorre necessariamente, porque os ventrículos ainda podem ser ativados pelo feixe do lado oposto. O bloqueio atrioventricular tem sido classificado como de primeiro grau, quando há um tempo de condução atrioventricular anormalmente longo (intervalo PR > 0,22 s), mas a ativação dos átrios e dos ventrículos demonstram uma associação 1:1. No bloqueio atrioventricular de segundo grau, alguns impulsos atriais, mas não todos, são conduzidos aos ventrículos. Finalmente, no bloqueio de terceiro grau, não há associação entre as atividades atrial e ventricular. O bloqueio atrioventricular pode ocorrer com o aumento da idade, com o influxo vagal aumentado, e como um efeito colateral de certos fármacos. O bloqueio atrioventricular também pode ser observado, algumas vezes, em distúrbios congênitos, como distrofia muscular, esclerose tuberosa e lúpus eritematoso sistêmico materno, e em distúrbios adquiridos, como sarcoidose, gota, doença de Lyme, lúpus eritematoso sistêmico, espondilite ancilosante e doença arterial coronariana.

Quer a bradicardia resulte de automatismo reduzido, quer de bloqueio da condução, há necessidade de avaliação para se detectar causas reversíveis. Entretanto, freqüentemente é necessária a implantação de um marca-passo permanente.

### Taquicardia

As taquicardias podem surgir por três mecanismos celulares básicos (Fig. 10.12). Primeiro, o automatismo aumentado, resultante de uma fase 4 de despolarização mais rápida, pode causar um aumento da freqüência cardíaca. Segundo, se a repolarização for retardada (período de platô mais longo), às vezes podem ocorrer despolarizações espontâneas (causadas por reativação de canais de sódio ou de cálcio) nas fases 3 ou 4 do potencial de ação. Essas despolarizações são chamadas de atividade de gatilho, porque são dependentes da existência de um potencial de ação precedente. Se essas despolarizações atingirem o limiar, a taquicardia pode ocorrer em certas condições patológicas. Em terceiro lugar, e mais comumente, as taquicardias podem se originar de um circuito reentrante. Qualquer condição que possa dar origem a regiões paralelas, mas eletricamente separadas, com velocidades de condução diferentes (como a zona fronteiriça de um infarto do miocárdio, ou uma conexão atrioventricular acessória), pode servir como o substrato para um circuito reentrante.

O exemplo mais bem estudado de taquiarritmias reentrantes é a síndrome de Wolff-Parkinson-White (Fig. 10.13). Como mencionado, o nodo AV normalmente forma a única conexão elétrica entre os átrios e os ventrículos. Talvez por causa da formação incompleta do anel valvar, encontra-se uma conexão atrioventricular acessória em 1 em cada 1.000 pessoas. Essa via acessória é composta, em geral, de tecidos atrial ou ventricular normais. Como parte do ventrículo é "pré-excitada" através da via acessória, e não pela do nodo AV, o ECG de superfície mostra um intervalo PR curto e um QRS relativamente largo, com uma porção para cima borrada, chamada de **onda delta**. Posto que os átrios e ventrículos são ligados por duas conexões paralelas, as taquicardias reentrantes são iniciadas prontamente. Por exemplo, uma contração atrial prematura pode ser bloqueada na via acessória, mas ainda ser conduzida aos ventrículos pela do nodo AV. Se houver decorrido tempo suficiente para que a via acessória tenha recuperado a excitabilidade, o impulso cardíaco pode viajar de maneira retrógrada para os átrios, pela via acessória, e iniciar a taquicardia reentrante.

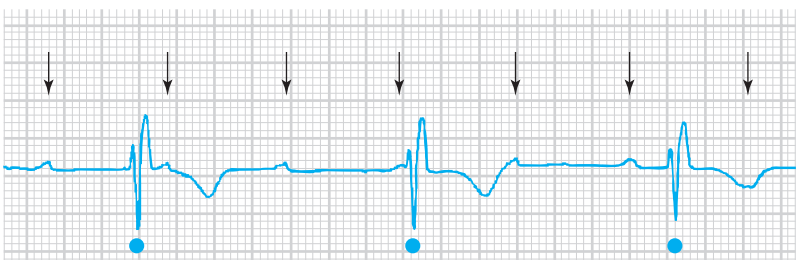


*Fig. 10.11* Tira de ritmo demonstrando bloqueio cardíaco de terceiro grau (completo), sem associação alguma entre a atividade atrial **(setas)** e a atividade ventricular **(pontos)**.

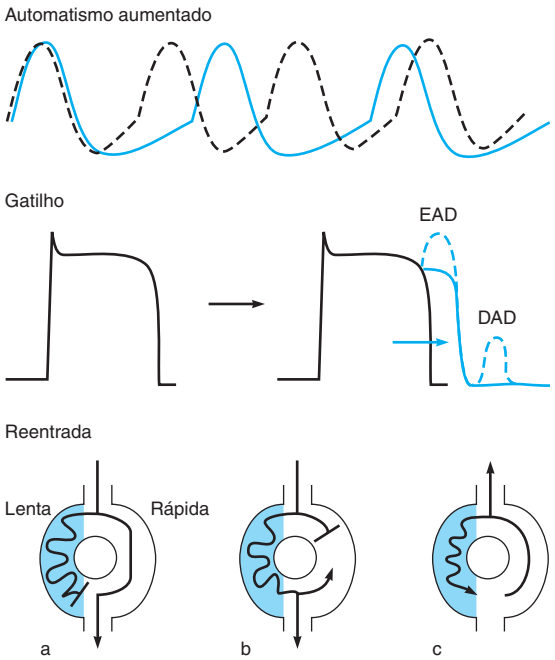



***Fig. 10.12*** As taquiarritmias podem surgir por três mecanismos diferentes. Primeiro, o automatismo aumentado de uma fase 4 de despolarização mais rápida pode causar arritmias. Segundo, sob certas condições, as despolarizações espontâneas durante a fase 3 (pós-despolarizações precoces; EAD) ou a fase 4 (pós-despolarizações tardias; DAD) podem alcançar o limiar repetidamente e causar taquicardia. Esse parece ser o mecanismo da taquicardia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*) observada em alguns pacientes tomando procainamida, ou quinidina, e nas arritmias associadas à toxicidade por digoxina. Terceiro, o mecanismo mais comum para a taquiarritmia é a reentrada. Na reentrada, existem duas vias paralelas com propriedades de condução diferentes (talvez na zona fronteiriça de um infarto do miocárdio, ou em uma região de isquemia miocárdica). O impulso elétrico viaja normalmente para baixo pela via rápida e pela via lenta (região sombreada), mas, no ponto onde as duas vias convergem, o impulso viajando para baixo pela via lenta é bloqueado, pois o tecido está refratário pela despolarização recente através da via rápida (a). Contudo, quando um batimento prematuro atinge o circuito, o bloqueio pode ocorrer na via rápida e o impulso viajará para baixo pela via lenta (região sombreada) (b). Após viajar pela via lenta, o impulso, então, pode penetrar de maneira retrógrada na via rápida (a qual, por causa do retardo, recuperou a excitabilidade) e aí reentrar na via lenta, para dar início a uma alça de ativação contínua, ou circuito reentrante (c).

O melhor exemplo de taquicardias por atividade de gatilho é a síndrome do QT longo. Há mais de 40 anos, pesquisadores descreveram vários grupos de pacientes com uma síndrome congênita associada ao intervalo QT longo e a arritmias ventriculares. Dados têm revelado que o intervalo QT longo pode ser decorrente de vários defeitos específicos de canais de íon. Por exemplo, a redução da função de canais de potássio leva a um período de platô prolongado (Fig. 10.14). Esse período, no tecido ventricular, causa um prolongamento do intervalo QT. Esses pacientes têm tendência à atividade de gatilho, por causa da reativação dos canais de sódio e cálcio (despolarizações precoces posteriores). A atividade de gatilho nos ventrículos pode levar a arritmias ventriculares potencialmente fatais.

Não importa o mecanismo, a abordagem ao tratamento clínico imediato das taquicardias depende do complexo QRS, se é estreito ou largo. Se o complexo QRS for estreito, a despolarização dos ventrículos deve estar ocorrendo normalmente pelos tecidos de condução especializados do coração, e a arritmia deve estar se originando no nodo AV ou acima dele (supraventricular) (Fig. 10.15).

Um complexo QRS largo sugere que a ativação ventricular não está ocorrendo normalmente pelos tecidos de condução especializados do coração. A taquicardia ou está se originando do tecido ventricular, ou é uma taquicardia supraventricular com condução aberrante, pelo sistema His-Purkinje, ou por uma via acessória. Têm sido desenvolvidos critérios para distinguir entre taquicardia ventricular e supraventricular com aberração.

## INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

A inadequação da função de bomba do coração, que leva à congestão resultante de fluido nos pulmões e tecidos periféricos, é um resultado terminal de muitos processos patológicos cardíacos. A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) está presente em cerca de 3 milhões de pessoas, nos EUA; mais de 400.000 casos novos são relatados anualmente. A apresentação clínica é altamente variável; para um paciente individual, os sinais e sintomas dependem do quão rapidamente a insuficiência cardíaca se desenvolve, e se ela compromete os ventrículos esquerdo, direito, ou ambos.

### *1. Insuficiência ventricular esquerda*

#### Apresentação clínica

Os pacientes com insuficiência ventricular esquerda apresentam-se mais comumente com uma sensação de falta de ar

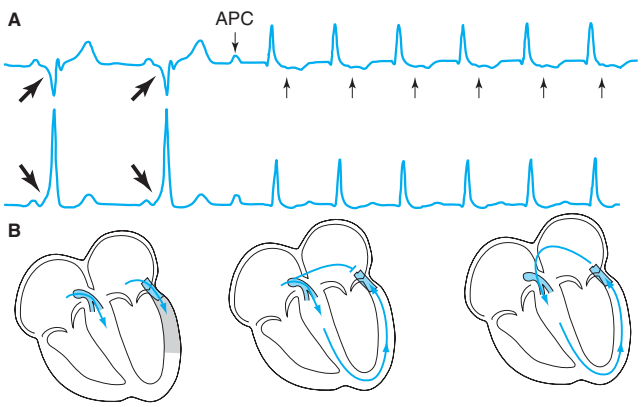



***Fig. 10.13*** Taquiarritmia reentrante resultante da síndrome de Wolff-Parkinson-White. **A:** os dois primeiros batimentos demonstram o ritmo sinusal, com pré-excitação dos ventrículos por uma via acessória. As setas grandes mostram a onda delta. Uma contração atrial prematura (APC) é bloqueada na via acessória, o que leva à normalização do QRS, os átrios são ativados de maneira retrógrada pela via acessória **(setas pequenas)** e acontece a taquicardia supraventricular. **B:** o lado esquerdo do painel representa esquematicamente os dois primeiros batimentos da tira de ritmo. O QRS está largo, devido à ativação dos ventrículos, tanto pelo nodo AV quanto pela via acessória. A parte média do painel reproduz a contração atrial prematura, a qual é bloqueada na via acessória, mas é conduzida pelo nodo AV. À direita do painel, os átrios são ativados de maneira retrógrada pela via acessória e inicia-se um circuito reentrante.

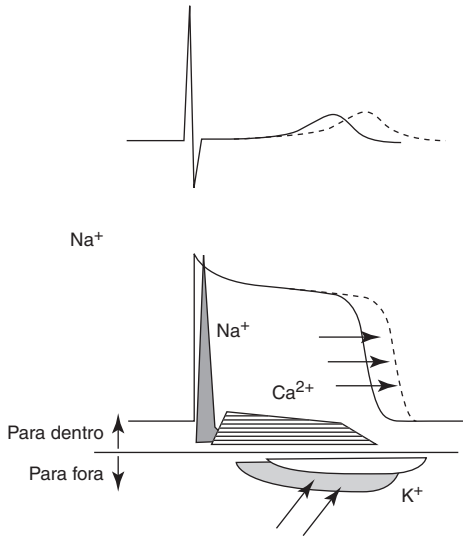



***Fig. 10.14*** Em certos pacientes com a síndrome do QT longo, a função do canal de potássio é reduzida (setas diagonais), o que leva ao prolongamento do potencial de ação dos miócitos ventriculares e ao alongamento do intervalo QT. Em alguns casos, a reativação dos canais de sódio e cálcio pode levar à atividade de gatilho, a qual pode desencadear arritmias ventriculares, potencialmente fatais.

(dispnéia), particularmente quando em decúbito (ortopnéia), ou à noite (dispnéia paroxística noturna). Além disso, o paciente pode queixar-se de esputo tinto de sangue (hemoptise) e, ocasionalmente, de dor torácica. Fadiga, nictúria e confusão mental também podem ser causadas por insuficiência cardíaca.

Ao exame físico, o paciente em geral tem freqüências respiratória e cardíaca elevadas. A pele pode ser pálida, fria e suarenta. Na insuficiência cardíaca grave, a palpação do pulso periférico pode revelar uma alternância de batimentos fortes e fracos (*pulsus alternans*). A ausculta dos pulmões revela sons anormais, chamados de estertores, que têm sido descritos como "folhas crepitantes". Além disso, as bases dos campos pulmonares podem apresentar macicez à percussão. Ao exame cardíaco, o impulso apical freqüentemente está deslocado lateralmente e mantido. As terceira e quarta bulhas cardíacas podem ser ouvidas à ausculta do coração. Sinais de insuficiência ventricular direita também podem estar presentes, porque muitos pacientes com insuficiência ventricular esquerda também têm insuficiência do ventrículo direito associada (ver próxima seção).

## Etiologia

A insuficiência cardíaca é um complexo fisiopatológico associado à disfunção do coração, e é um ponto terminal comum a muitas doenças do sistema cardiovascular. Há muitas causas possíveis (Quadro 10.1), e a razão específica para a insuficiência cardíaca em um dado paciente sempre deve ser pesquisada. Em geral, ela pode ser causada por (1) sobrecargas inapropriadas colocadas sobre o coração, como sobrecarga de volume ou de pressão; (2) restrição ao enchimento do coração; (3) perda de miócitos; ou (4) diminuição da contratilidade dos miócitos. Qualquer uma destas causas pode iniciar uma seqüência evolutiva de eventos, que é descrita a seguir.

***Quadro 10.1*** Causas de insuficiência ventricular esquerda

| |
|---|
| **Sobrecarga de volume** |
| Valvas insuficientes (mitral ou aórtica) |
| Estados de débito elevado: anemia, hipertireoidismo |
| **Sobrecarga de pressão** |
| Hipertensão sistêmica |
| Obstrução do efluxo: estenose aórtica, hipertrofia septal assimétrica |
| **Perda muscular** |
| Infarto do miocárdio por doença arterial coronariana |
| Doença do tecido conjuntivo: lúpus eritematoso sistêmico |
| **Perda de contratilidade** |
| Venenos: álcool, cobalto, doxorrubicina |
| Infecções: virais, bacterianas |
| **Enchimento restrito** |
| Estenose mitral |
| Doença pericárdica: pericardite constritiva e tamponamento pericárdico |
| Doenças infiltrativas: amiloidose |

## Fisiopatologia

A fisiopatologia da insuficiência cardíaca é complexa, e deve ser compreendida em múltiplos níveis. Tradicionalmente, as pesquisas têm enfocado as alterações hemodinâmicas do coração insuficiente, considerando-o como um órgão isolado. Contudo, os estudos do coração em insuficiência têm enfatizado a importância de compreender as mudanças a nível celular, e as interações neurormonais entre o coração e outros órgãos do corpo (Quadro 10.2).

### A. Alterações Hemodinâmicas

Do ponto de vista hemodinâmico, a insuficiência cardíaca pode se originar do comprometimento das funções sistólica ou diastólica, ou, mais freqüentemente, de uma combinação de ambas. Na **disfunção sistólica**, a curva de pressão sistólica isovolumétrica da relação pressão-volume é desviada para baixo (Fig. 10.16A). Isso reduz o volume do batimento do coração, com uma diminuição concomitante do débito cardíaco. Para manter o débito cardíaco, o coração pode responder com três mecanismos compensatórios: no primeiro, o aumento do retorno do sangue ao coração (pré-carga) pode levar à contração aumentada dos sarcômeros (relação Frank-Starling). Na rela-

***Quadro 10.2*** Alterações fisiopatológicas associadas à insuficiência cardíaca

| |
|---|
| **Alterações hemodinâmicas** |
| Débito diminuído (disfunção sistólica) |
| Enchimento diminuído (disfunção diastólica) |
| **Alterações neurormonais** |
| Ativação do sistema simpático |
| Ativação do sistema renina-angiotensina |
| Liberação de vasopressina |
| Liberação de citocina |
| **Alterações celulares** |
| Manejo de $Ca^{2+}$ intracelular ineficiente |
| Dessensibilização adrenérgica |
| Hipertrofia de miócitos |
| Reexpressão de proteínas de fenótipo fetal |
| Morte celular (apoptose) |
| Fibrose |

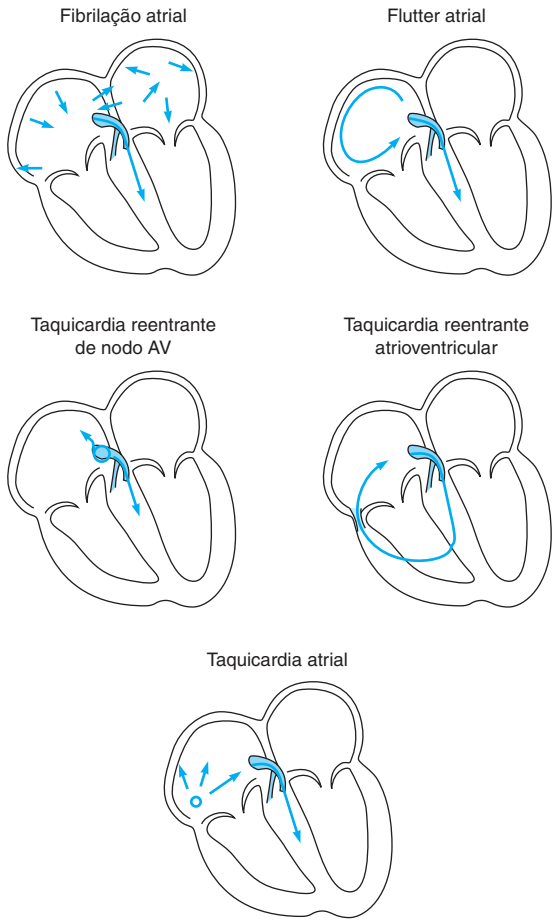



***Fig. 10.15*** Na taquicardia supraventricular o QRS é estreito, porque os ventrículos são despolarizados pelos tecidos de condução especializados normais (região colorida). Cinco arritmias possíveis são encontradas, comumente. Primeira, na fibrilação atrial múltiplos circuitos microrreentrantes podem levar à ativação caótica do átrio. Como os impulsos estão alcançando o nodo AV a intervalos irregulares, a despolarização ventricular é irregular. Segunda, no *flutter* atrial um circuito macrorreentrante, viajando para cima pelo septo interatrial e para baixo pelas paredes laterais, pode ativar os átrios de modo regular, a 300 bpm, aproximadamente. O nodo AV só pode conduzir um de cada dois, ou três, batimentos, de modo que os ventrículos são despolarizados a 150 ou 100 bpm. Na taquicardia reentrante do nodo AV (terceira), existem vias lenta e rápida na região do nodo AV, e pode ser formado um circuito microrreentrante. Quarta, na reentrada atrioventricular, existe uma conexão anormal entre o átrio e o ventrículo, de sorte que pode ser formado um circuito macrorreentrante, com o nodo AV compondo a via lenta e a conexão atrioventricular anormal a via rápida. Finalmente, na taquicardia atrial, um foco anormal de atividade atrial, em conseqüência da reentrada, ou da atividade de gatilho, ou do automatismo anormal, pode ativar os átrios de maneira regular.

ção pressão-volume, o coração opera em **a′** em vez de **a** e o volume do batimento aumenta, mas ao custo de aumento da pressão diastólica final (Fig. 10.16D). No segundo, a liberação aumentada de catecolaminas pode elevar o débito cardíaco, tanto pelo aumento da freqüência cardíaca quanto pelo desvio para a esquerda da curva isovolumétrica sistólica (Fig. 10.16C). Finalmente, o músculo cardíaco pode se hipertrofiar e o volume ventricular pode aumentar, o que desvia a curva diastólica para a direita (Fig. 10.16B). Embora cada um destes mecanismos compensatórios possa manter, temporariamente, o débito cardíaco, cada um tem limitações em sua maneira de fazê-lo, e se a causa subjacente da disfunção sistólica permanecer sem tratamento, o coração, finalmente, torna-se insuficiente.

Na **disfunção diastólica**, a posição da curva isovolumétrica sistólica permanece inalterada (a contratilidade dos miócitos está preservada). Entretanto, a curva pressão-volume diastólica está desviada para a esquerda, com um aumento concomitante da pressão diastólica final no ventrículo esquerdo, e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (Fig. 10.17). A disfunção diastólica pode estar presente em qualquer doença que cause diminuição do relaxamento, redução do recuo elástico, ou aumento da rigidez do ventrículo. A hipertensão, que freqüentemente leva ao aumento da espessura da parede ventricular esquerda, pode causar disfunção diastólica, por modificar todos os três parâmetros. A falta de sangue suficiente para os miócitos (isquemia) também pode causar disfunção diastólica, por diminuir o relaxamento. Se a isquemia for grave, como no infarto do miocárdio, pode ocorrer lesão irreversível dos miócitos, com substituição das células contráteis por fibrose, o que levará à disfunção sistólica. Na maioria dos pacientes, uma combinação de disfunções sistólica e diastólica é responsável pelos sintomas de insuficiência cardíaca.

## B. Alterações Neuroumorais

Após uma lesão cardíaca (Quadro 10.1), observa-se um aumento da secreção de neurormônios endógenos e citocinas. Inicialmente, a atividade aumentada do sistema adrenérgico e do sistema renina-angiotensina fornecem uma resposta compensatória, que mantêm a perfusão dos órgãos vitais. Contudo, com o passar do tempo, essas alterações podem levar à deterioração progressiva da função cardíaca.

O aumento da atividade simpática ocorre precocemente no desenvolvimento da insuficiência cardíaca. Os níveis plasmáticos elevados de norepinefrina causam aumento da contratilidade e da freqüência cardíacas, o que, inicialmente, ajuda a manter o débito cardíaco. Entretanto, os aumentos continuados levam a uma elevação da pré-carga (como resultado da vasoconstrição venosa) e da pós-carga (pela vasoconstrição arterial), o que pode piorar a insuficiência cardíaca. Além disso, a hiperatividade simpática causa alterações celulares deletérias, que serão discutidas na próxima seção.

A pressão sanguínea renal reduzida estimula a liberação de renina e aumenta a produção de angiotensina II. Tanto a angiotensina II quanto a ativação simpática causam vasoconstrição das arteríolas eferentes dos glomérulos, o que ajuda a manter a filtração glomerular, apesar do débito cardíaco reduzido. A angiotensina II estimula a síntese de aldosterona, que leva à reabsorção de sódio e à excreção de potássio pelos rins. Contudo, inicia-se um círculo vicioso, à medida que a hiperatividade continuada do sistema renina-angiotensina leva à vasoconstrição intensa, a um aumento da pós-carga, e a uma redução ainda maior do débito cardíaco e da taxa de filtração glomerular.

A insuficiência cardíaca está associada a um aumento da liberação de vasopressina pela porção posterior da glândula hipófise. A vasopressina é um outro vasoconstritor potente, que também promove reabsorção de água pelos túbulos renais.

A insuficiência cardíaca está associada à liberação de citocinas e outros peptídios circulantes. As citocinas são uma família heterogênea de proteínas, que são secretadas por macrófagos, linfócitos, monócitos e células endoteliais, em resposta à le-

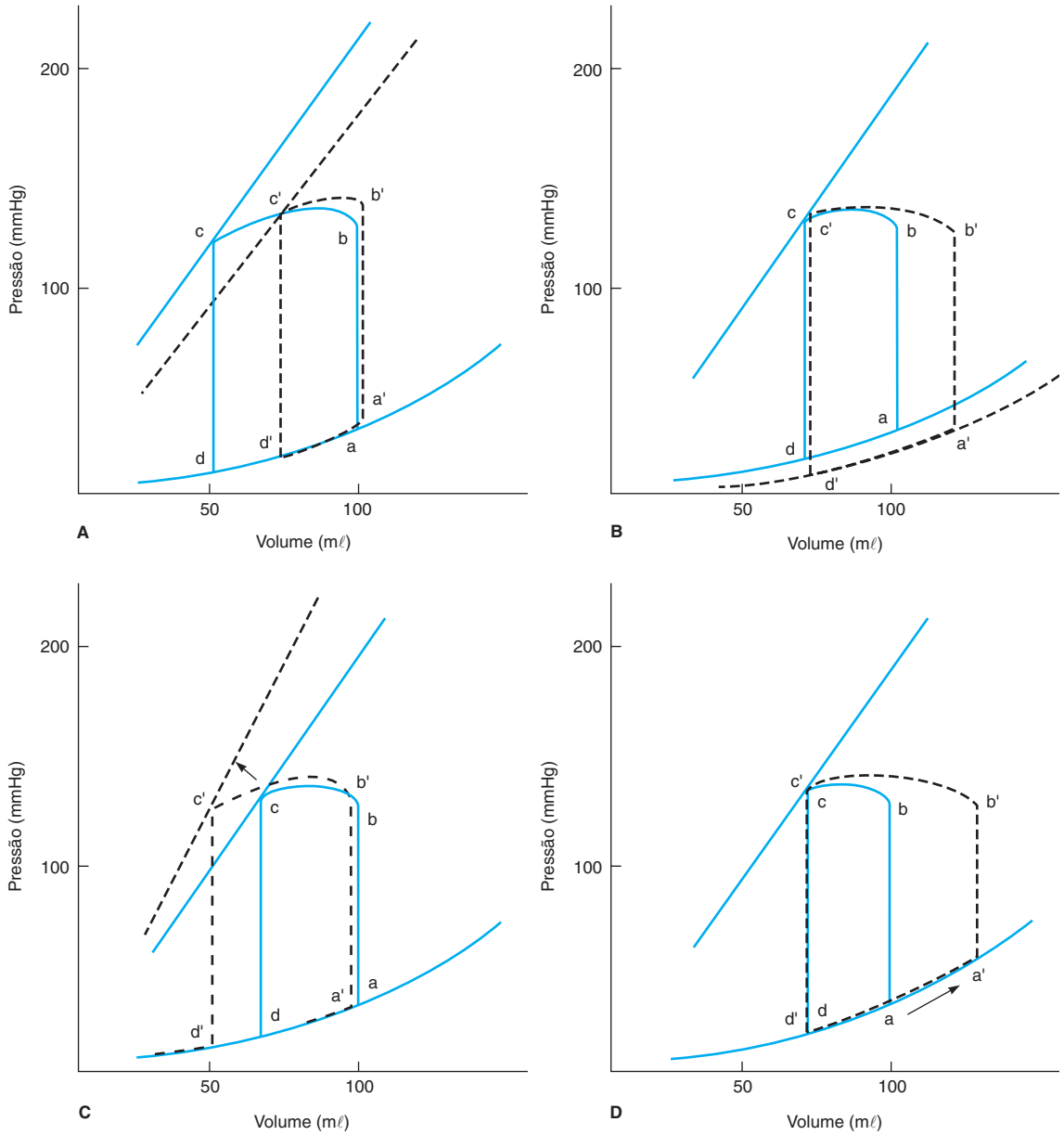



***Fig. 10.16*** **A:** a disfunção sistólica é representada pelo desvio da curva de pressão-volume isovolumétrica para a direita (linha tracejada), diminuindo, assim, o volume de batimento. O ventrículo pode compensar pelo desvio (**B)** da relação pressão-volume diastólica para a direita (linha tracejada), pelo aumento do volume ou da elasticidade ventricular esquerda, (**C)** aumentando o estado contrátil (linha tracejada), pela ativação de catecolaminas circulantes, e **(D)** aumentando o enchimento, ou a pré-carga (**a** para **a'**).

são. As **interleucinas (IL)** e o **fator de necrose tumoral-α** (FNT-α) são os dois grupos principais de citocinas, que podem ter um papel fisiopatológico importante na insuficiência cardíaca. Uma regulação para cima do gene responsável pelo FNT-α, com um aumento correspondente dos níveis plasmáticos do mesmo, tem sido encontrada em pacientes com insuficiência cardíaca. O FNT-α parece ter um papel importante no ciclo de hipertrofia dos miócitos e na morte celular (apoptose), descritos na próxima seção. Dados preliminares *in vitro* sugerem que a IL-1 pode acelerar a hipertrofia dos miócitos. Um outro peptídio importante para a mediação de alguns dos efeitos fisiopatológicos observados na insuficiência cardíaca é o vasoconstritor potente **endotelina**, que é liberado das células endoteliais. Dados preliminares sugeriram que a liberação excessiva de endotelina pode ser responsável pela hipertensão nas artérias pulmonares, observada em pacientes com insuficiência ventricular esquerda. A endotelina também está associada ao crescimento dos miócitos e ao depósito de colágeno na matriz intersticial.

## C. Alterações Celulares

As alterações fisiopatológicas a nível celular são muito complexas, e incluem modificações no manejo do $Ca^{2+}$, nos receptores adrenérgicos, no aparelho contrátil e na estrutura dos miócitos.

Na insuficiência cardíaca, tanto o aporte de $Ca^{2+}$ para o aparelho contrátil quanto a recaptação de $Ca^{2+}$ pelo retículo

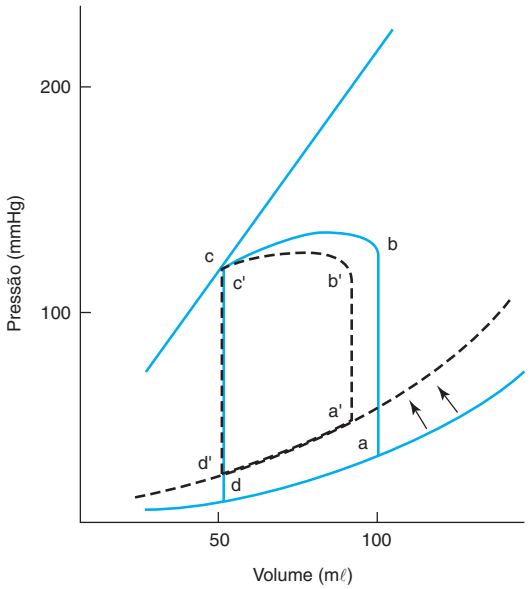



***Fig. 10.17*** Na disfunção diastólica, a relação pressão-volume diastólica está deslocada para cima e para a esquerda (linha tracejada), o que leva a uma elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo **a'** e a uma redução do volume do batimento.

sarcoplásmico, tornam-se mais lentos. Níveis diminuídos de ácido ribonucléico mensageiro (mRNA), para os canais especializados de liberação de $Ca^{2+}$, têm sido relatados por alguns pesquisadores. Da mesma forma, os miócitos de corações em insuficiência têm níveis reduzidos de mRNA para as duas proteínas do retículo sarcoplásmico, fosfolamban e $Ca^{2+}$-ATPase.

Duas classes principais de receptores adrenérgicos são encontradas no coração humano. Os receptores $\alpha_1$-adrenérgicos são importantes para a indução da hipertrofia miocárdica; os níveis de receptores $\alpha_1$ estão levemente aumentados na insuficiência cardíaca. A insuficiência cardíaca está associada à dessensibilização significante de receptores betaadrenérgicos, como resultado da ativação crônica do simpático. Esse efeito é mediado pela regulação para baixo de receptores $\beta_1$-adrenérgicos, pelo desacoplamento a jusante da via de transdução de sinais, e pela regulação para cima de proteínas G inibidoras. Todas essas mudanças levam a uma redução ainda maior da contratilidade dos miócitos.

Os miócitos cardíacos não podem proliferar, uma vez que tenham maturado para a forma adulta. Contudo, há uma renovação constante das proteínas contráteis que compõem o sarcômero. Em resposta aos estresses hemodinâmicos associados à insuficiência cardíaca, à angiotensina II, ao FNT-$\alpha$, à norepinefrina e a outras moléculas, que induzem a síntese de proteínas via mediadores intranucleares da atividade genética, como c-*fos*, c-*jun* e c-*myc*. Isso causa a hipertrofia dos miócitos, com um aumento do número de sarcômeros e com uma reexpressão de formas fetais e neonatais de miosina e troponina. A reexpressão de proteínas contráteis fetais causa o desenvolvimento de miócitos grandes, que não se contraem normalmente e têm diminuição da atividade de ATPase.

O coração aumenta em resposta ao estresse hemodinâmico contínuo. Alterações no tamanho e na forma do miocárdio, associadas à insuficiência cardíaca, são designadas coletivamente como remodelamento do ventrículo esquerdo. Várias alterações teciduais parecem mediar esse processo. Primeiramente, a insuficiência cardíaca está associada à perda de miócitos, através de um processo chamado de apoptose (morte celular programada). Ao contrário do processo de necrose, as células em apoptose demonstram, inicialmente, diminuição do volume celular, sem desintegração da membrana da célula. Contudo, à medida que prossegue o processo de apoptose, o miócito finalmente morre, o que deixa "buracos" no miocárdio. A perda de miócitos provoca estresse aumentado sobre os miócitos remanescentes. O processo de apoptose é acelerado pelos sinais proliferativos que estimulam a hipertrofia dos miócitos, como o FNT-$\alpha$. Embora a apoptose seja um processo normal, que é essencial em órgãos compostos de células proliferativas, no coração ela inicia um círculo vicioso, onde a morte celular causa estresse aumentado, que leva à hipertrofia e à aceleração maior da apoptose.

Uma segunda alteração tecidual observada na insuficiência cardíaca é um aumento da quantidade de tecido fibroso nos espaços intersticiais do coração. O depósito de colágeno deve-se à ativação de fibroblastos e morte de miócitos. A liberação de endotelina leva a uma deposição intersticial de colágeno. O aumento do tecido conjuntivo faz crescer a rigidez da câmara, e desvia a curva pressão-volume diastólica para a esquerda.

Finalmente, a insuficiência cardíaca está associada à dilatação gradual do ventrículo. O "escorregamento" de miócitos, em conseqüência da ativação de colagenases que desintegram a malha de colágeno, pode ser responsável por esse processo.

## Manifestações clínicas

### A. Sintomas

**1. Falta de ar, ortopnéia, dispnéia paroxística noturna —** embora muitos detalhes dos mecanismos fisiológicos para a sensação de falta de ar não sejam claros, o evento desencadeador provavelmente é uma elevação nas pressões capilares pulmonares, como conseqüência do aumento das pressões ventricular e atrial esquerdas. A elevação na pressão capilar pulmonar, em relação à pressão oncótica do plasma, causa a movimentação de fluido para os espaços intersticiais dos pulmões (edema pulmonar), que pode ser visto na radiografia de tórax (Fig. 10.18). O edema intersticial provavelmente estimula os receptores jus-



***Fig. 10.18*** Radiografia póstero-anterior de tórax, em um homem com edema pulmonar agudo, resultante de insuficiência ventricular esquerda. Observar a imagem de condensação em asas de morcego, o aumento da área cardíaca, o tamanho aumentado dos vasos dos lobos superiores e a congestão venosa pulmonar. (Reproduzido, com autorização, de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6ª ed., Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1993 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

tacapilares J, os quais por sua vez causam respiração reflexa, curta e rápida. A substituição de ar nos pulmões, por sangue ou fluido intersticial, pode causar uma redução da capacidade vital, fisiologia restritiva e aprisionamento de ar, como resultado do fechamento das vias respiratórias pequenas. O trabalho da respiração aumenta, quando o paciente tenta distender os pulmões enrijecidos, o que pode levar à fadiga dos músculos respiratórios e à sensação de dispnéia. Alterações na distribuição da ventilação e da perfusão resultam em desequilíbrio relativo da ventilação-perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$), com o conseqüente alargamento do gradiente alveolar-arterial de $O_2$, hipoxemia, e aumento do espaço morto. O edema das paredes brônquicas pode levar à obstrução das vias respiratórias pequenas, e produzir sibilância ("asma cardíaca"). A falta de ar ocorre com o paciente em posição de decúbito (ortopnéia), por causa da redução do acúmulo de sangue nas extremidades e abdome, e, como o paciente está operando na parte íngreme da curva pressão-volume diastólica, qualquer aumento no retorno de sangue causa elevações acentuadas das pressões ventriculares. Os pacientes em geral aprendem a minimizar a ortopnéia dormindo com a parte superior do corpo recostada em dois ou mais travesseiros. O início súbito de angústia respiratória intensa à noite — dispnéia paroxística noturna — provavelmente ocorre por conta da redução do suporte adrenérgico à função ventricular que ocorre durante o sono, do aumento do retorno venoso, como descrito anteriormente, e da depressão noturna normal do centro respiratório.

**2. Fadiga, confusão mental —** a fadiga provavelmente surge por causa da incapacidade do coração de suprir quantidades apropriadas de sangue aos músculos esqueléticos. A confusão mental pode aparecer na insuficiência cardíaca em fase avançada, por causa da má perfusão do cérebro.

**3. Nictúria —** a insuficiência cardíaca pode levar à redução da perfusão renal durante o dia, enquanto o paciente está de pé, e que só se normaliza à noite, quando o paciente está deitado, com conseqüente diurese.

**4. Dor torácica —** se a causa da insuficiência for doença arterial coronária, os pacientes podem ter dor torácica secundária à isquemia (angina de peito). Além disso, mesmo sem isquemia, a insuficiência cardíaca aguda pode causar dor torácica, por mecanismos desconhecidos.

### B. Exame Físico

**1. Estertores, derrame pleural —** o aumento de fluido nos espaços alveolares, pelos mecanismos descritos anteriormente, pode ser ouvido como estertores. As pressões capilares aumentadas também podem causar acúmulo de líquido nos espaços pleurais.

**2. Impulso apical deslocado e mantido —** na maioria das pessoas, a contração do coração pode ser percebida pela palpação cuidadosa da parede torácica (impulso apical). O impulso apical normal é palpado na linha medioclavicular, no quarto, ou quinto espaço intercostal, e é palpável apenas durante a primeira parte da sístole. Quando o impulso apical pode ser palpado durante a última parte da sístole, ele é mantido. Impulsos mantidos sugerem que estão presentes aumentos no volume ou na massa ventricular esquerdos. Além disso, quando o volume do ventrículo esquerdo está aumentado, como mecanismo compensatório da insuficiência cardíaca, o impulso apical é deslocado lateralmente.

**3. Terceira bulha cardíaca ($B_3$) —** a terceira bulha cardíaca é um som de timbre baixo, que é ouvido durante o enchimento rápido do ventrículo no início da diástole (Fig. 10.19A). O mecanismo exato responsável pela gênese da terceira bulha não é conhecido, mas o som parece resultar, ou da desaceleração súbita do sangue quando os limites elásticos da câmara ventricular são alcançados, ou do próprio impacto da parede ventricular contra a parede torácica. Embora uma terceira bulha seja normal em crianças e adultos jovens, ela é raramente audível em adultos sadios com mais de 40 anos. Nesses indivíduos, a presença de uma terceira bulha é quase patognomônica de insuficiência ventricular. Os aumentos de volumes e pressões no final da sístole, característicos do coração em insuficiência, provavelmente são responsáveis pela terceira bulha proeminente. Quando ela surge por causa de insuficiência ventricular esquerda, é ouvida melhor, em geral, na ponta. Ela pode estar presente em pacientes com disfunções diastólica, ou sistólica.

**4. Quarta bulha cardíaca ($B_4$) —** normalmente, os sons originários da contração atrial não são audíveis. Entretanto, se houver um aumento de rigidez do ventrículo, um som de baixo timbre no fim da diástole, que ocorre concomitantemente à contração atrial, às vezes pode ser ouvido (Fig. 10.19B). Da mesma forma que a terceira bulha, não se conhece o mecanismo exato para a gênese da quarta bulha cardíaca. Contudo, ela provavelmente se origina da desaceleração súbita do sangue em um ventrículo não-complacente, ou do impacto repentino de um ventrículo rígido contra a parede torácica. Ela é ouvida melhor lateralmente, sobre o ápice, no ponto de impulso máximo, particularmente quando o paciente está em decúbito lateral esquerdo. A quarta bulha cardíaca é ouvida comumente, em qualquer paciente com insuficiência cardíaca resultante de disfunção diastólica.

**5. Pele pálida, fria e suarenta —** os pacientes com insuficiência cardíaca grave freqüentemente têm vasoconstrição periférica, que mantém o fluxo de sangue para os órgãos centrais e cabeça. Em alguns casos, a pele parece escura, por causa do conteúdo reduzido de oxigênio no sangue venoso, como resultado do aumento da extração de oxigênio pelos tecidos periféricos, que estão recebendo baixo fluxo de sangue. A sudorese ocorre porque o calor do corpo não pode ser dissipado através do leito vascular constrito da pele.

## *2. Insuficiência ventricular direita*

### Apresentação clínica

Os sintomas de insuficiência do ventrículo direito incluem falta de ar, edema podálico e dor abdominal.

Os achados ao exame físico são semelhantes àqueles da insuficiência ventricular esquerda, mas em posições diferentes, porque o ventrículo direito, anatomicamente, fica anterior e à direita do ventrículo esquerdo (Fig. 10.1). Os pacientes com insuficiência ventricular direita podem ter uma terceira bulha cardíaca mais audível na reborda esternal, ou uma impulsão sistólica mantida do esterno. A inspeção do pescoço revela pressões venosas jugulares elevadas. Como a causa mais comum da insuficiência ventricular direita é a insuficiência ventricular esquerda, os sinais desta última também estão presentes, freqüentemente.

### Etiologia

A insuficiência ventricular direita pode dever-se a várias causas. Como mencionado, a insuficiência do ventrículo esquerdo pode causar insuficiência ventricular direita, por causa do

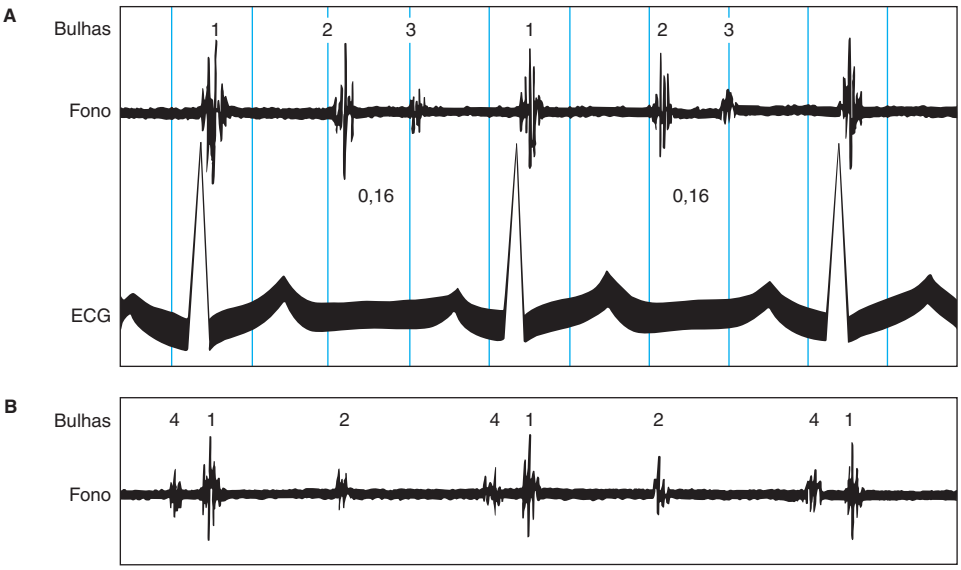



***Fig. 10.19*** **A:** fonocardiograma mostrando a terceira bulha cardíaca ($B_3$) típica. Ela segue-se à segunda bulha ($B_2$) após 0,16 s. (Cortesia de Roche Laboratories Division of Hoffman-La Roche, Inc.) **B:** fonocardiograma mostrando uma quarta bulha cardíaca ($B_4$), e sua relação com a primeira bulha ($B_1$).

aumento da pós-carga sobre o ventrículo direito. A pós-carga aumentada também pode estar presente por anormalidades das artérias, ou dos capilares, pulmonares. Por exemplo, o aumento do fluxo por um *shunt* congênito pode causar constrição reativa da artéria pulmonar, aumento da pós-carga ventricular direita, e, finalmente, insuficiência do ventrículo direito. A insuficiência ventricular direita pode ocorrer como uma seqüela de doença pulmonar (*cor pulmonale*), por causa da destruição do leito capilar pulmonar, ou da vasoconstrição das arteríolas pulmonares, induzida pela hipoxia. A insuficiência ventricular direita também pode ser causada por isquemia do ventrículo direito, geralmente no cenário de um infarto miocárdico da parede inferior (Quadro 10.3).

## Fisiopatologia

A fisiopatologia da insuficiência ventricular direita é semelhante àquela descrita para o ventrículo esquerdo. Anormalidades do ventrículo direito, tanto sistólicas quanto diastólicas, podem estar presentes e ocorrem, em geral, por causa de cargas inapropriadas impostas ao ventrículo, ou por perda primária da contratilidade dos miócitos.

Os pacientes com insuficiência ventricular direita isolada (hipertensão pulmonar, *cor pulmonale*) podem ter uma razão mecânica para a insuficiência ventricular esquerda. O septo interventricular, em geral, é arqueado na direção do ventrículo direito, que tem a parede mais delgada e a pressão mais baixa. Quando a pressão ventricular direita aumenta em relação à esquerda, o septo interventricular pode encurvar-se para a esquerda e impedir o enchimento eficiente do ventrículo esquerdo, o que pode levar à congestão pulmonar. Em casos raros, o arqueamento pode ser tão intenso que o fluxo de saída do ventrículo esquerdo pode ser parcialmente obstruído. Esse fenômeno é denominado "efeito Bernheim invertido".

***Quadro 10.3*** Causas de insuficiência ventricular direita

| |
|---|
| **Insuficiência do lado esquerdo** |
| **Obstrução pré-capilar** |
| Congênita (*shunts*, obstrução) |
| Hipertensão pulmonar idiopática |
| **Insuficiência primária do ventrículo direito** |
| Infarto do ventrículo direito |
| **Cor pulmonale** |
| Vasoconstrição induzida por hipoxia |
| Embolia pulmonar |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica |

## Manifestações clínicas

### A. Falta de Ar

Se houver insuficiência ventricular esquerda, os pacientes podem ter falta de ar por causa do edema pulmonar, como discutido anteriormente. Nos pacientes com insuficiência do lado direito, resultante de doença pulmonar, a falta de ar pode ser uma manifestação da doença subjacente (p. ex., embolia pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica). Em alguns pacientes com insuficiência ventricular direita, a congestão das veias hepáticas, com formação de ascite, pode conflitar com a função diafragmática normal, e contribuir para a sensação de dispnéia. Além disso, a redução do débito cardíaco do lado direito pode, por si só, causar acidose, hipoxia e "fome de ar". Se a causa da insuficiência do lado direito for um defeito do lado esquerdo, como estenose mitral, o início da insuficiência cardíaca direita pode, algumas vezes, diminuir os sintomas de edema pulmonar, por causa da redução da carga sobre o ventrículo esquerdo.

### B. Pressão Venosa Jugular Elevada

A posição das pulsações venosas da veia jugular interna pode ser observada durante o exame do pescoço (Fig. 10.20A). A distância vertical acima do coração, na qual as pulsações venosas são observadas, é uma estimativa das pressões atrial direita, ou venosa central. Visto que a posição do átrio direito

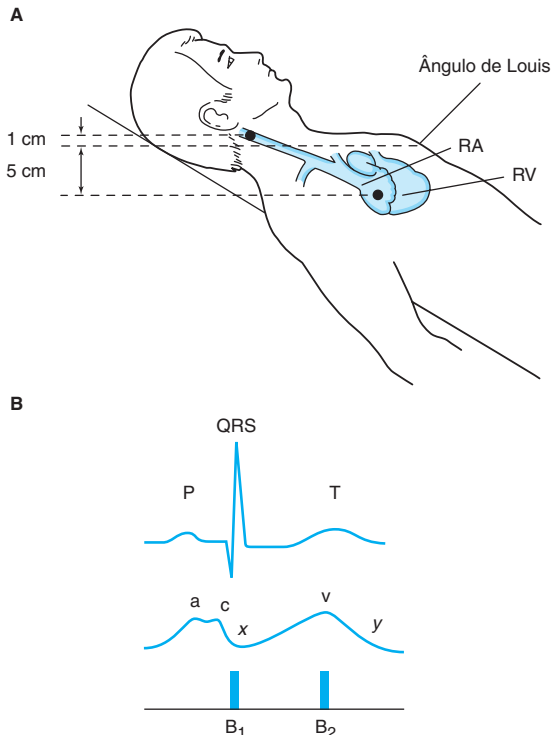



***Fig. 10.20*** **A:** exame do pulso venoso jugular e estimativa da pressão venosa. (RA, átrio direito; RV, ventrículo direito.) **B:** formas de onda da pressão venosa jugular, em relação ao eletrocardiograma (onda P, QRS e onda T) e à primeira e à segunda bulhas cardíacas ($B_1$ e $B_2$). A base da descida de *x* coincide com a primeira bulha cardíaca ($B_1$). A onda *v* ocorre logo depois que o impulso apical é palpado, ao mesmo tempo em que é ouvida a segunda bulha cardíaca ($B_2$). Ver o texto para maior explicação das formas de onda venosas jugulares.

não pode ser determinada com precisão, a altura da pulsação venosa jugular é medida em relação ao ângulo de Louis, no esterno. Então, pode-se ter a pressão aproximada do átrio direito, adicionando-se 5 cm à altura da coluna venosa (porque o átrio direito fica cerca de 5 cm abaixo daquele ângulo). As pulsações venosas jugulares são observadas, em geral, a menos de 7 cm acima do átrio direito. Pressões atriais elevadas estão presentes em qualquer ocasião na qual essa distância for maior que 10 cm. Pressões atriais elevadas indicam que a pré-carga do ventrículo é adequada, mas a função ventricular está diminuída, e o líquido está se acumulando no sistema venoso. Além da insuficiência cardíaca, outras causas de pressões jugulares elevadas são tamponamento pericárdico, pericardite constritiva e embolia pulmonar maciça.

Além da posição relativa, formas de onda individuais do pulso venoso jugular podem ser avaliadas. Podem ser reconhecidas três ondas positivas (*a*, *c* e *v*) e duas negativas (*x* e *y*) (Fig. 10.20B). A onda *a* é causada por pressão do átrio direito, transmitida pela contração atrial. A onda *c*, em geral, não está presente no exame à beira do leito; pensa-se que ela se origina do abaulamento da valva tricúspide, durante a contração isovolumétrica do ventrículo direito. Pensa-se que a descida da *x* devase ao relaxamento atrial e ao deslocamento para baixo do anel da tricúspide, durante a sístole. A onda *v* surge do enchimento contínuo do átrio direito, durante a última parte da sístole. Uma vez aberta a valva tricúspide, o sangue flui para dentro do ventrículo direito, e começa a descida da *y*. A avaliação das formas de onda individuais tornar-se-á particularmente importante, quando forem discutidas as doenças pericárdicas.

### C. Anasarca, Ascite, Edema Podálico, Refluxo Hepatojugular, Dor Abdominal

A pressão elevada no lado direito leva ao acúmulo de fluido na circulação venosa sistêmica. A congestão venosa pode manifestar-se por edema generalizado (anasarca), ascite (coleção de fluido no espaço peritonial) e edema dependente da força da gravidade (inchaço dos pés e pernas). A compressão do fígado por aproximadamente 5 s pode levar ao deslocamento de sangue para a veia cava; quando o ventrículo direito não consegue acomodar esse volume adicional, pode ser observado um aumento da pressão venosa jugular ("refluxo hepatojugular"). A expansão do fígado por acúmulo de fluido pode causar distensão da cápsula hepática, com dor abdominal no quadrante superior direito associada.



### AUTO-AVALIAÇÃO

6. *Quais são as apresentações clínicas da ICC ventricular esquerda? E da insuficiência ventricular direita?*
7. *Quais são as quatro categorias gerais responsáveis por quase todas as causas de ICC?*
8. *Explique as diferenças entre a fisiopatologia da ICC resultante de disfunção sistólica* versus *disfunção diastólica.*
9. *Quais são as principais manifestações clínicas e complicações da insuficiência cardíaca do lado esquerdo* versus *lado direito?*

## CARDIOPATIA VALVAR

A disfunção das valvas cardíacas pode ser classificada, ou como estreitamento (estenose), ou como vazamento (insuficiência). Embora as valvas tricúspide e pulmonar possam se tornar disfuncionais em pacientes com endocardite, lesões congênitas, ou síndrome carcinóide, as anormalidades das valvas do lado direito são relativamente raras e não mais serão discutidas aqui. Nesta seção, são abordados os mecanismos fisiopatológicos da estenose e da insuficiência das valvas aórtica e mitral.

Uma classificação geral dos sopros cardíacos é apresentada na Fig. 10.21. Qualquer processo patológico que crie um fluxo turbulento no coração, ou nos grandes vasos, pode causar um sopro. Por exemplo, um defeito do septo ventricular está associado a um sopro sistólico, por causa da conexão interventricular anormal e da diferença de pressão entre os ventrículos esquerdo e direito; a persistência do canal arterial está associada a um sopro contínuo, por causa de uma conexão persistente entre a artéria pulmonar e a aorta. Entretanto, as lesões valvares são a principal causa de sopros cardíacos. Assim, uma compreensão dos sopros cardíacos fornece uma percepção sobre os processos fisiopatológicos de lesões valvares específicas.

Os sopros cardíacos podem ser sistólicos ou diastólicos. Durante a sístole, enquanto o ventrículo esquerdo está se contraindo, a valva aórtica está aberta e a valva mitral está fechada.

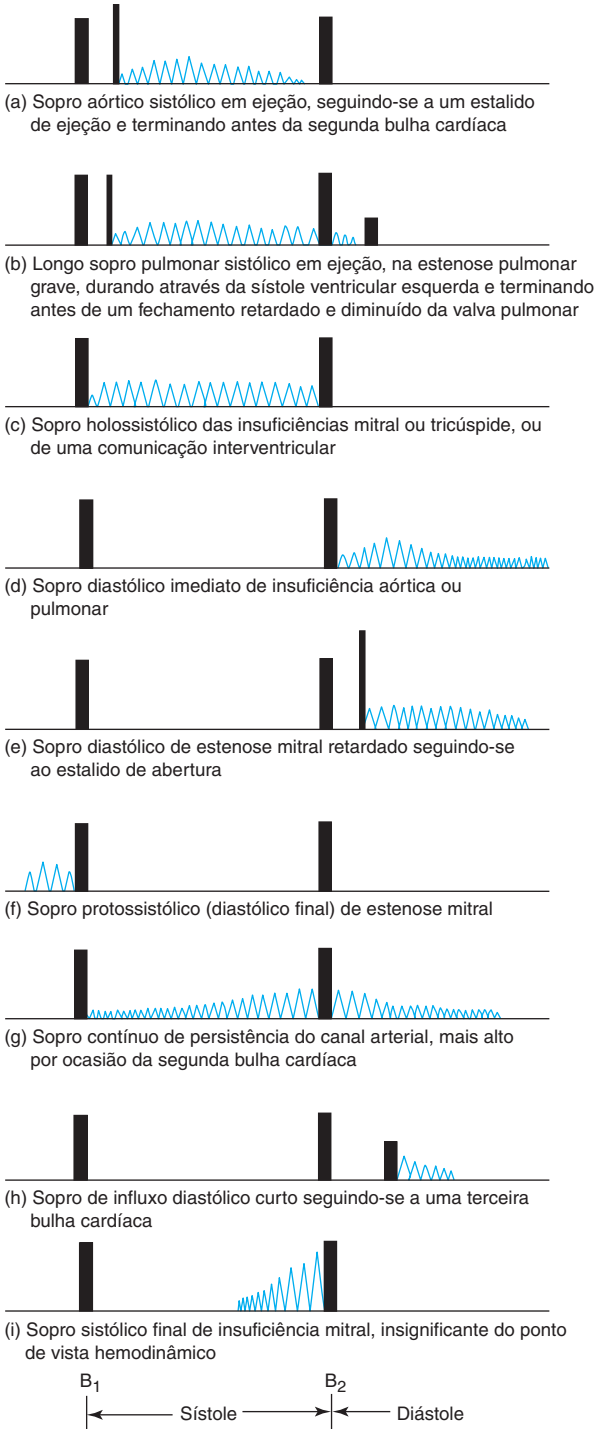



***Fig. 10.21*** **O tempo dos principais sopros cardíacos.** (Modificado e reproduzido, com autorização, de Wood P: *Diseases of the Heart and Circulation*. 3ª ed., Lippincott, 1968.)

Pode ocorrer fluxo turbulento por causa de uma valva mitral insuficiente, levando a uma regurgitação de sangue de volta para o átrio, ou por uma valva aórtica estreitada. Na diástole, a situação se inverte, com enchimento do ventrículo esquerdo através de uma valva mitral aberta, enquanto a valva aórtica está fechada. A turbulência do fluxo ocorre quando há um estreitamento da valva mitral, ou insuficiência da valva aórtica. A estenose de valvas, em geral, desenvolve-se de forma lenta, com o decorrer do tempo; as lesões que causam insuficiência valvar podem ser crônicas, ou agudas.

## *1. Estenose aórtica*

### Apresentação clínica

Em todas as causas de estenose aórtica geralmente há um longo período de latência, com a obstrução aumentando lentamente antes que os sintomas apareçam. Por ordem decrescente de freqüência, os três sintomas característicos de estenose aórtica são dor torácica (angina de peito), síncope e insuficiência cardíaca congestiva (ver discussão anterior). Uma vez que ocorram os sintomas, o prognóstico é ruim, se a obstrução não for tratada, com expectativas de vida de 2, 3 e 5 anos, para angina de peito, síncope e insuficiência cardíaca, respectivamente.

Ao exame físico, a palpação do impulso carotídeo revela uma pulsação que tanto pode ser reduzida (*pulsus parvus*) quanto retardada (*pulsus tardus*), em relação ao impulso apical. A palpação do tórax revela um impulso apical que é deslocado lateralmente, e mantido. À ausculta, ouve-se um sopro mesossistólico, mais alto na base do coração e, freqüentemente, com irradiação para a fúrcula esternal e pescoço. A depender da causa da estenose aórtica, um sopro aórtico de ejeção, áspero, de timbre relativamente alto, pode ser ouvido logo após a primeira bulha cardíaca. Finalmente, uma quarta bulha cardíaca ($B_4$) freqüentemente está presente.

### Etiologia

Várias causas de estenose aórtica estão arroladas e descritas no Quadro 10.4.

### Fisiopatologia

A área normal da valva aórtica é de aproximadamente 3,5 a 4 $cm^2$. A estenose aórtica crítica em geral está presente quando a área é menor que 0,8 $cm^2$. Nesse caso, o gradiente sistólico entre o ventrículo esquerdo e a aorta pode exceder 150 mmHg, e a maioria dos pacientes tem sintomas (Fig. 10.22A). A obstrução fixa do fluxo de saída impõe uma grande pós-carga sobre o ventrículo. Os mecanismos compensatórios do coração podem ser compreendidos através da lei de Laplace para uma esfera, onde a tensão da parede (T) é proporcional ao produto da pressão transmural (P) e do raio da cavidade (r), e inversamente proporcional à espessura da parede (W):

$$T \propto P \times \frac{r}{W}$$

Em resposta à sobrecarga de pressão (P aumentada), a espessura da parede ventricular esquerda aumenta acentuadamente — enquanto o raio da cavidade permanece relativamente inalterado — pela replicação paralela de sarcômeros. Essas alterações compensatórias, denominadas "hipertrofia concêntrica", reduzem o aumento da tensão da parede, observado na estenose aórtica (ver Insuficiência aórtica). A análise das alças de pressão-volume revela que, para manter o volume de contração e por causa de reduções da complacência ventricular, a pressão ventricular esquerda diastólica final aumenta significativamente (Fig. 10.22C). O ventrículo espesso provoca uma onda *a* proeminente nos traçados da pressão atrial esquerda, à medida que se torna mais dependente da contração atrial para se encher.

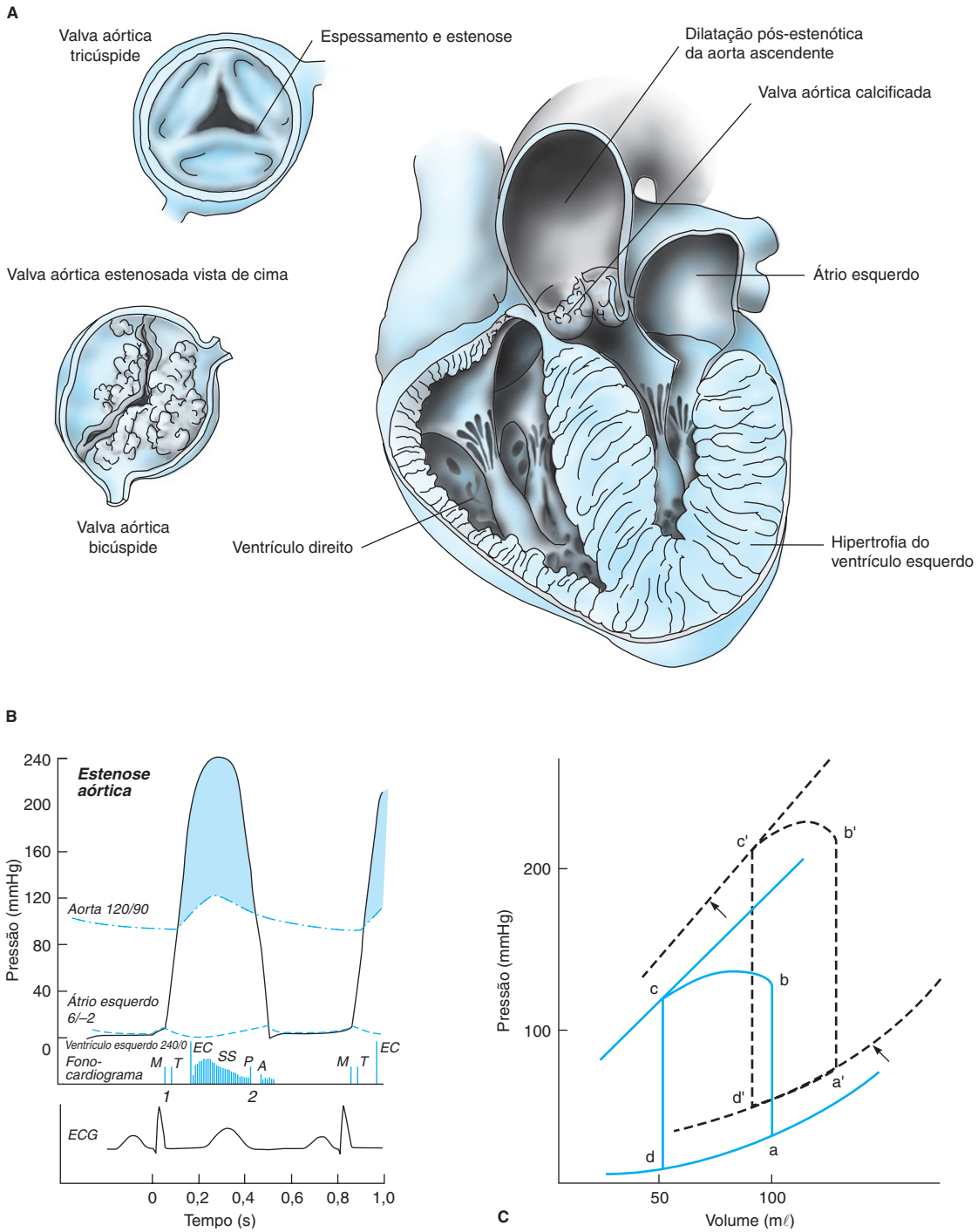



***Fig. 10.22*** Estenose aórtica. **A:** desenho do coração esquerdo em vista oblíqua anterior esquerda, mostrando os aspectos anatômicos de estenose aórtica. Observar as estruturas aumentadas: o ventrículo esquerdo (espessado); a dilatação pós-estenótica da aorta. **B:** desenho mostrando aspectos auscultatórios e hemodinâmicos de estenose aórtica predominante. Os aspectos cardinais incluem a hipertrofia ventricular esquerda; o sopro sistólico em ejeção. (EC, estalido de ejeção; SS, sopro sistólico; P, valva pulmonar; A, valva aórtica.) (Reproduzido, com autorização, de Cheitlin, MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6ª ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1993 por McGraw-Hill Companies, Inc.) **C:** alça de pressão-volume em estenose aórtica. O ventrículo esquerdo torna-se espessado e menos complacente, forçando a curva de pressão-volume diastólica para cima e para a direita, o que resulta em elevação da pressão diastólica final ventricular esquerda **(a')**. Como o ventrículo esquerdo deve bombear contra um gradiente fixo (pós-carga aumentada), **b** aumenta para **b'**. Finalmente, a hipertrofia do ventrículo resulta em um aumento da força inotrópica, o que desloca a curva de pressão isovolumétrica para a esquerda.

**Quadro 10.4** Causas de estenose aórtica

| Tipo | Patologia | Apresentação clínica |
|---|---|---|
| Congênita | A valva pode ser unicúspide, bicúspide, ou tricúspide, com folhetos parcialmente fusionados. O fluxo anormal pode levar à fibrose e à calcificação dos folhetos | Em geral, o paciente desenvolve sintomas antes de 30 anos de idade |
| Reumática | A inflamação tecidual resulta em adesão e fusão das comissuras. Podem ocorrer fibrose e calcificação das margens do folheto, por causa do fluxo turbulento contínuo | Em geral, o paciente desenvolve sintomas entre os 30 e 70 anos de idade. Freqüentemente, a valva também será insuficiente. Doença mitral associada em geral está presente |
| Degenerativa | Os folhetos tornam-se inflexíveis por causa de depósitos de cálcio nas bases. As margens do folheto permanecem relativamente normais | É a causa mais provável de estenose aórtica em pacientes com mais de 70 anos. Particularmente prevalente em pacientes com diabetes ou hipercolesterolemia. |

## Manifestações clínicas

### A. Sintomas

**1. Angina de peito —** a angina pode ocorrer por causa de vários mecanismos. Em primeiro lugar, cerca de metade de todos os pacientes com estenose aórtica também tem doença arterial coronariana significante, concomitantemente. Mesmo sem doença arterial coronariana significante, a combinação de aumento da demanda de oxigênio, por causa da hipertrofia ventricular, e o suprimento diminuído, em conseqüência da compressão excessiva dos vasos, pode levar à isquemia relativa dos miócitos. Finalmente, tem sido relatada a obstrução da artéria coronária por êmbolos de cálcio, originários de uma valva aórtica estenosada calcificada, embora esta seja uma causa incomum de angina.

**2. Síncope —** na estenose aórtica, a síncope, em geral, deve-se à diminuição da perfusão cerebral pela obstrução fixa, mas também pode ocorrer por conta de arritmias atriais transitórias, com perda de contribuição atrial efetiva para o enchimento ventricular. Além disso, as arritmias originárias de tecidos ventriculares são mais comuns em pacientes com estenose aórtica, e podem causar síncope.

**3. Insuficiência cardíaca congestiva —** (ver discussão anterior sobre Insuficiência cardíaca.) O aumento progressivo da pressão ventricular esquerda diastólica final pode causar elevação da pressão venosa pulmonar e edema pulmonar.

### B. Exame Físico

Como há uma obstrução fixa ao fluxo, o pulso carotídeo está diminuído e é tardio. A hipertrofia ventricular esquerda causa o deslocamento lateral do impulso apical, o qual se torna mantido. O aumento de dependência pela contração atrial é responsável pela $B_4$ proeminente. O fluxo através de um orifício restrito dá origem a um sopro mesossistólico. O sopro, em geral, é mais audível na base do coração, porém, freqüentemente, tem irradiação para o pescoço e ápice. Quase sempre, é em um crescendo-decrescendo, e, em contraste com a insuficiência mitral, geralmente a primeira e a segunda bulhas cardíacas são ouvidas com facilidade. À medida que o estreitamento da valva aórtica piora, o sopro atinge seu pico mais tarde, na sístole. Quando folhetos calcificados estão presentes, o sopro tende a ter uma qualidade mais rude. Um som de ejeção aórtica, que é causado pela contenção súbita dos folhetos quando se abrem, somente é ouvido quando eles permanecem razoavelmente móveis, como nas valvas congenitamente malformadas.

Embora a obstrução ao fluxo de sangue proveniente do ventrículo esquerdo deva-se, em geral, à doença valvar, a obstrução também pode ocorrer acima, ou abaixo, da valva, e pode apresentar-se mais ou menos da mesma maneira que na estenose aórtica valvar. Uma saliência membranosa que obstrui parcialmente o fluxo na aorta, logo acima da valva, algumas vezes pode estar presente desde o nascimento. Nessa condição, o sopro sistólico, em geral, é mais audível no primeiro espaço intercostal, na reborda esternal direita. A estenose subvalvar pode ocorrer em alguns pacientes, que desenvolvem hipertrofia grave do coração (Fig. 10.23). Esta entidade clínica bem reconhecida — cardiomiopatia hipertrófica — também pode manifestar-se por um sopro sistólico em crescendo-decrescendo, observado ao exame físico. Contudo, a obstrução do trato de saída do fluxo na cardiomiopatia hipertrófica é dinâmica, com maior obstrução quando a pré-carga é diminuída pela redução do volume intraventricular. Por esse motivo, fazer o paciente se levantar ou realizar a manobra de Valsalva (esforço expiratório contra uma glote fechada), que diminuem o retorno venoso, causa aumento do sopro. Essas manobras causam uma diminuição do sopro em razão da estenose valvar, porque um volume absoluto menor de sangue flui através da valva aórtica estenosada.

## *2. Insuficiência aórtica*

## Apresentação clínica

A insuficiência aórtica pode ser crônica ou aguda. Na insuficiência aórtica crônica, há um longo período de latência, durante o qual o paciente permanece assintomático, enquanto o coração responde à sobrecarga de volume. Quando os mecanismos compensatórios falham, tornam-se manifestos os sintomas de insuficiência do lado esquerdo. Na insuficiência aórtica aguda, não há mecanismos compensatórios, e assim a falta de ar, o edema pulmonar e a hipotensão — freqüentemente com colapso cardiovascular — ocorrem de forma súbita.

O exame físico de pacientes com insuficiência aórtica crônica revela pulsos hiperdinâmicos (em martelo d'água). O impulso apical é hiperdinâmico e deslocado lateralmente. À ausculta, três sopros podem ser ouvidos: um sopro protodiastólico de timbre alto, um rufar diastólico denominado sopro de Austin Flint e um sopro sistólico. Uma terceira bulha freqüentemente está presente. Entretanto, na insuficiência aórtica aguda, os sinais periféricos em geral estão ausentes, e, em muitos casos, o impulso do ventrículo esquerdo é normal. À ausculta, o sopro diastólico é muito menos rude e o sopro de Austin Flint, se presente, é curto. A primeira bulha será abafada e, às vezes, ausente.

**Aspectos cardinais:**
Hipertrofia ventricular esquerda (especialmente septal), disfunção diastólica; obstrução do efluxo sistólico; movimento anterior sistólico da valva mitral; esvaziamento excessivo do ventrículo esquerdo

**Fatores variáveis:**
Gravidade; nível da resistência periférica; baixa resistência e baixa volemia levam à obstrução

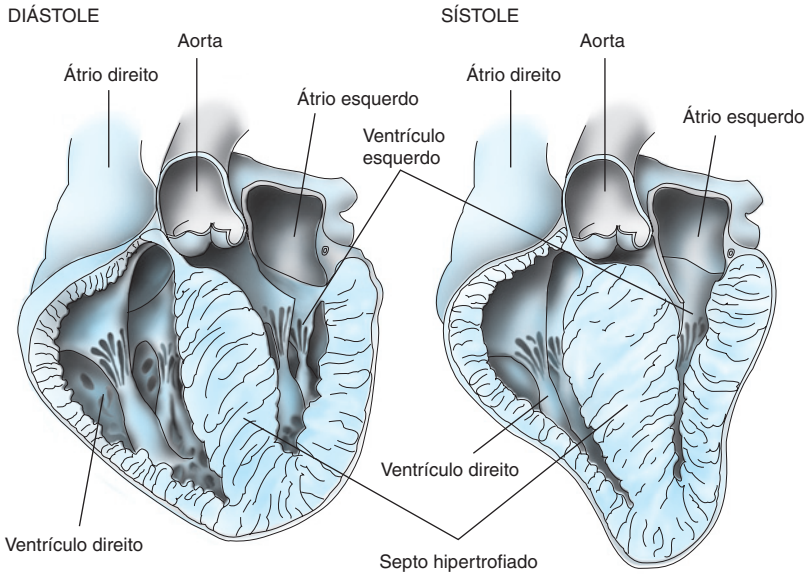



***Fig. 10.23*** **Cardiomiopatia hipertrófica (incidência lateral esquerda). Os aspectos cardinais são exibidos.** (Reproduzido, com autorização, de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1993 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

## Etiologia

A insuficiência aórtica, aguda ou crônica, pode dever-se a anormalidades valvares, ou da raiz aórtica (Quadro 10.5).

## Fisiopatologia

A insuficiência aórtica impõe uma sobrecarga de volume ao ventrículo esquerdo, porque durante a diástole o sangue entra no ventrículo, tanto a partir do átrio esquerdo quanto da aorta. Se a insuficiência se desenvolver lentamente, o coração responde ao aumento da pressão diastólica por alongamento das fibras e replicação, em série, de sarcômeros, o que leva a um aumento dos volumes ventriculares. Como a pressão sistólica permanece relativamente inalterada, a tensão aumentada sobre a parede — pela lei de Laplace — pode ser compensada por um aumento adicional da espessura da mesma. Essa resposta, a hipertrofia excêntrica — assim designada porque a cavidade ventricular cresce no sentido lateral do tórax e se torna excêntrica em relação a sua posição normal — explica a geometria ventricular diferente, que é observada em pacientes com insuficiência aórtica, *versus* aqueles com estenose aórtica (hipertrofia concêntrica, causada por sobrecarga de pressão sistólica). Em fase final, a insuficiência aórtica crônica leva a volumes ventriculares enormes, como demonstrado nas alças pressão-volume (Fig. 10.24). O ventrículo esquerdo opera como uma bomba de complacência baixa, lidando com grandes volumes diastólicos finais e de volume de batimentos, freqüentemente com pouco aumento da pressão diastólica final. Além disso, não existe um período isovolumétrico real de relaxamento, ou de contração, por causa do fluxo persistente para dentro do ventrículo, a partir da circulação sistêmica. A pressão de pulso aórtica está alargada. A pressão diastólica diminui, por causa do fluxo de regurgitação para o ventrículo esquerdo e da complacência aumentada dos grandes vasos centrais (em resposta ao volume de batimento aumentado); a elevação do volume de batimento leva a pressões sistólicas aumentadas (Fig. 10.24C).

## Manifestações clínicas

### A. Falta de Ar

Pode se desenvolver edema pulmonar, particularmente se a insuficiência aórtica for aguda e o ventrículo não tiver tempo para compensar o aumento súbito de volume. Na insuficiência aórtica crônica, os mecanismos compensatórios acabam falhando e o coração começa a operar na porção mais íngreme da relação pressão-volume diastólica.

### B. Exame Físico

**1. Pulsos hiperdinâmicos —** na insuficiência aórtica crônica, uma pressão de pulso alargada é responsável por vários sinais periféricos característicos. A palpação do pulso periférico revela uma elevação súbita e, depois, uma queda de pressão (pulso em martelo d'água, ou pulso de Corrigan). Balanceio da cabeça para frente e para trás (sinal de DeMusset), pulsação rítmica da úvula (sinal de Müller) e pulsação arterial vista no leito ungueal (pulso de Quincke) têm sido descritos em pacientes com insuficiência aórtica crônica.

**2. Sopros —** três sopros cardíacos podem ser ouvidos em pacientes com insuficiência aórtica: primeiro, o fluxo do volume regurgitado para o ventrículo esquerdo pode ser ouvido como um sopro protodiastólico, de timbre alto, em assopro, em geral percebido melhor ao longo da reborda esternal esquerda. Segundo, o sopro em rufar descrito por Austin Flint pode ser ouvido na ponta, durante qualquer parte da diástole. Pensa-se que o sopro de Austin Flint resulte do fluxo de regurgitação da valva aórtica chocando-se contra o folheto anterior da valva mitral, produzindo estenose mitral funcional. Finalmente, um sopro sistólico em crescendo-decrescendo, que parece surgir de um volume de batimento aumentado, fluindo através da valva aórtica e que pode ser auscultado na reborda esternal esquerda.

Na insuficiência aórtica aguda grave, o sopro protodiastólico pode ser mais suave em razão da rápida equalização diastólica

***Quadro 10.5*** Causas de insuficiência aórtica

| Local | Patologia | Causas | Evolução no tempo |
|---|---|---|---|
| Valvar | Anormalidades da cúspide | Endocardite<br>Doença reumática<br>Espondilite ancilosante<br>Congênita | Aguda ou crônica<br>Aguda ou crônica<br>Em geral crônica<br>Crônica |
| Aórtica | Dilatação | Aneurisma aórtico<br>Distúrbios hereditários do tecido conjuntivo<br>Síndrome de Marfan<br>Síndrome de Ehlers-Danlos<br>Osteogênese imperfeita | Aguda ou crônica<br>Em geral crônica |
| | Inflamação | Aortite (Takayasu)<br>Sífilis<br>Doenças artríticas<br>Espondilite ancilosante<br>Síndrome de Reiter<br>Artrite reumatóide<br>Lúpus eritematoso sistêmico<br>Necrose cística da média | Em geral crônica<br>Em geral crônica<br>Em geral crônica<br><br><br><br><br>Aguda ou crônica |
| | Lacerações com perda de suporte da comissura | Trauma<br>Dissecação, freqüentemente por hipertensão | Em geral aguda<br>Em geral aguda |

das pressões ventricular e aórtica. A primeira bulha é abafada, por causa do fechamento precoce da valva mitral, pela regurgitação aórtica e pressões ventriculares elevadas.

**3. Terceira bulha cardíaca —** uma terceira bulha cardíaca pode ser ouvida, por causa da insuficiência cardíaca concomitante ou por conta do enchimento protodiastólico exagerado do ventrículo esquerdo.

**4. Impulso apical —** o impulso apical está deslocado lateralmente, por causa do volume aumentado do ventrículo esquerdo.

## *3. Estenose mitral*

### Apresentação clínica

Os sintomas de estenose mitral são dispnéia, fadiga e hemoptise. Ocasionalmente, o paciente queixa-se de palpitações, ou de batimentos cardíacos rápidos. Finalmente, o indivíduo com estenose mitral pode apresentar sintomas neurológicos, como dormência ou fraqueza nas extremidades, perda repentina da visão, ou dificuldade de coordenação.

O sopro característico da estenose mitral é um rufar diastólico final de timbre baixo. Além disso, pode-se ouvir um estalido de abertura na primeira porção da diástole (Fig. 10.25). A ausculta dos pulmões pode revelar estertores.

### Etiologia

A estenose mitral é, mais comumente, uma seqüela da cardiopatia reumática (Quadro 10.6). Ocasionalmente, ela pode ser causada por lesões congênitas, ou depósito de cálcio. Tumores atriais (mixomas) podem causar obstrução intermitente da valva mitral.

### Fisiopatologia

A valva mitral normalmente é bicúspide, com a área da cúspide anterior cerca de duas vezes maior que a da posterior. Em geral, a área da valva mitral é de 5 a 6 $cm^2$; a estenose mitral clinicamente relevante ocorre em geral quando a área da valva diminui para menos de 1 $cm^2$. Posto que a obstrução do fluxo protege o ventrículo de sobrecargas de pressão e volume, a relação pressão-volume do ventrículo esquerdo mostra relativamente pouca anormalidade, salvo os volumes diminuídos. Contudo, a análise dos traçados hemodinâmicos demonstra a elevação característica das pressões no átrio esquerdo (Fig. 10.25B). Por esse motivo, a principal anormalidade fisiopatológica na estenose mitral é a pressão venosa pulmonar elevada, juntamente com o aumento das pressões do lado direito (artéria pulmonar, ventrículo direito e átrio direito). Dilatação e função sistólica reduzida do ventrículo direito são observadas, comumente, em pacientes com estenose mitral avançada.

### Manifestações clínicas

#### A. Sintomas

**1. Falta de ar, hemoptise e ortopnéia —** todos estes sintomas ocorrem por causa da elevação das pressões atrial esquerda, venosa pulmonar e capilar pulmonar (os mecanismos em si são descritos na seção sobre insuficiência cardíaca congestiva).

**2. Palpitações —** o aumento de tamanho do átrio esquerdo predispõe os pacientes com estenose mitral a arritmias atriais. A atividade atrial caótica (*i. e.*, fibrilação atrial) é observada comumente. Como, nos pacientes com estenose mitral, o enchimento ventricular é particularmente dependente da contração atrial, pode ocorrer descompensação hemodinâmica aguda, quando se perde a contração organizada do átrio.

**3. Sintomas neurológicos —** a redução do fluxo de saída leva à dilatação do átrio esquerdo, e estase do fluxo sanguíneo. À ecocardiografia, observa-se um trombo no átrio esquerdo em, aproximadamente, 20% dos pacientes com estenose mitral, e a prevalência aumenta com a idade, a presença de fibrilação atrial, a gravidade da estenose e com qualquer redução do débito cardíaco. Eventos embólicos, que levam a sintomas neurológicos,

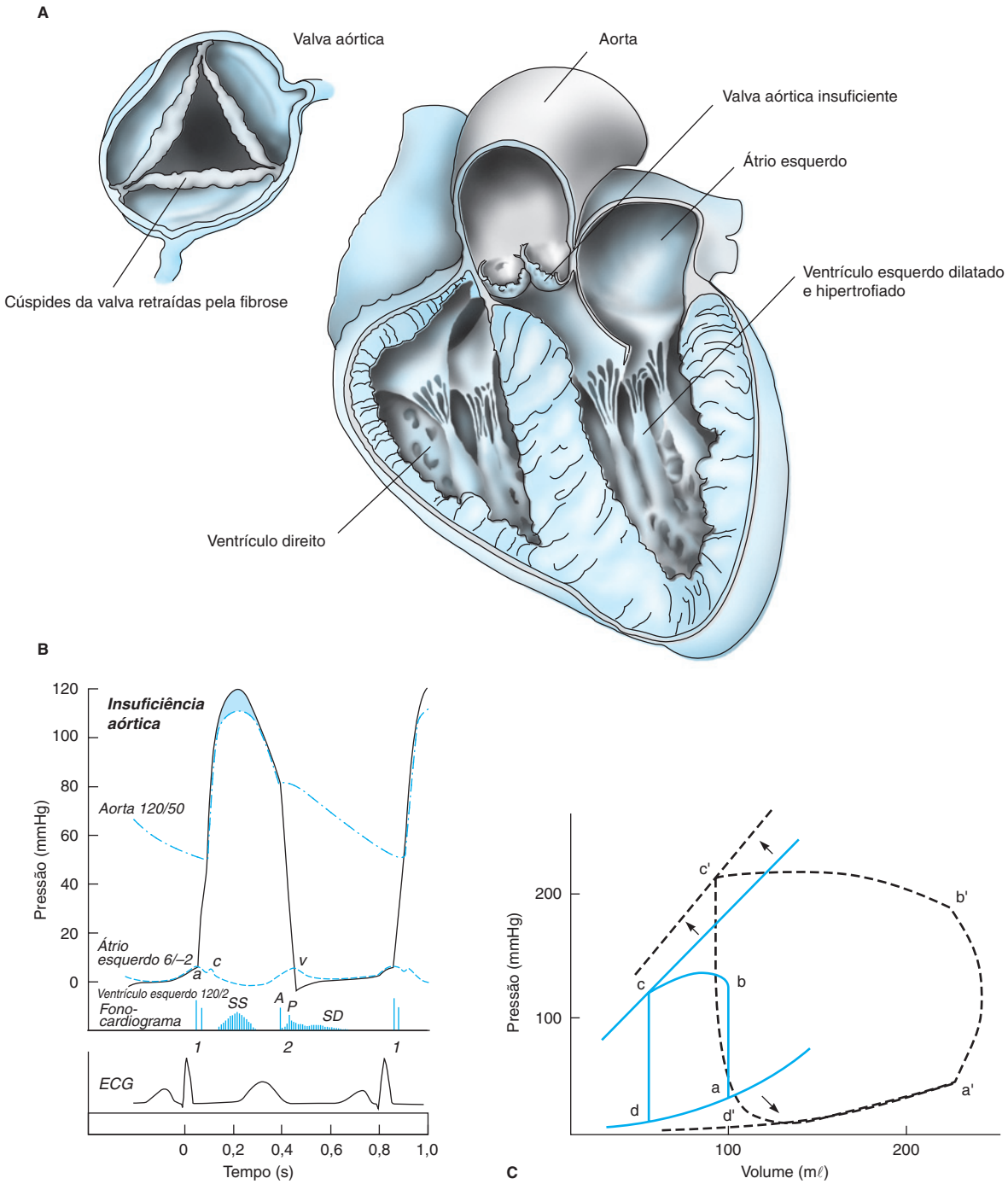



***Fig. 10.24*** Insuficiência aórtica (regurgitação). **A:** desenho do coração esquerdo na incidência oblíqua anterior esquerda mostrando os aspectos anatômicos de insuficiência aórtica. Observar as estruturas aumentadas: o ventrículo esquerdo, a aorta. **B:** desenho mostrando os aspectos auscultatórios e hemodinâmicos de insuficiência aórtica predominante. Os aspectos cardinais incluem o ventrículo esquerdo hipertrofiado, grande; a aorta larga; o aumento do volume do batimento; a pressão de pulso ampla; o sopro diastólico. (SS, sopro sistólico; A, valva aórtica; P, valva pulmonar; SD, sopro diastólico.) (Reproduzido, com autorização, de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1993 por McGraw-Hill Companies, Inc.) **C:** alça de pressão-volume na insuficiência aórtica crônica. O aumento acentuado do volume ventricular esquerdo desvia a curva pressão-volume diastólica para a direita. A hipertrofia do ventrículo desvia a curva pressão-volume isovolumétrica para a esquerda. O volume do batimento é enorme, embora o volume do batimento efetivo possa ser alterado minimamente, porque boa parte do aumento desse volume do batimento vaza de volta para o ventrículo. Como o ventrículo está sendo enchido constantemente pela valva mitral, ou pela valva aórtica insuficiente, não existem períodos isovolumétricos.

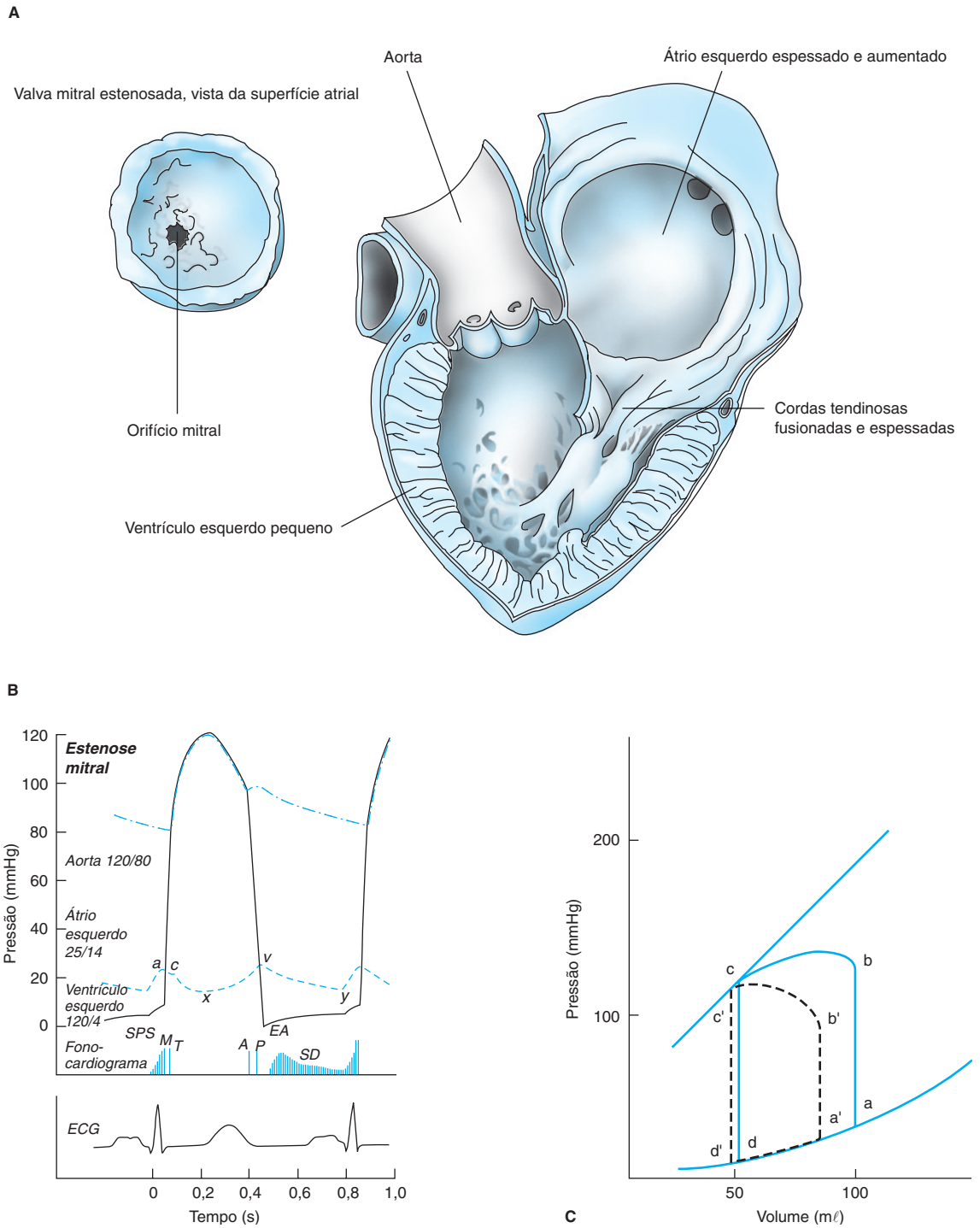



***Fig. 10.25*** Estenose mitral. **A:** desenho do coração esquerdo na incidência oblíqua anterior esquerda mostrando os aspectos hemodinâmicos de estenose mitral. Observar o átrio esquerdo aumentado, o ventrículo esquerdo pequeno. **B:** desenho mostrando os aspectos auscultatórios e hemodinâmicos de estenose mitral. Os aspectos cardinais incluem o espessamento e a fusão das cúspides da valva mitral, a pressão elevada no átrio esquerdo, o aumento do átrio esquerdo, o estalido de abertura, o sopro diastólico. (SPS, sopro protossistólico; EA, estalido de abertura; M, mitral; T, tricúspide; A, aórtica; P, pulmonar; SD, sopro diastólico.) (Reproduzido, com autorização, de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1993 por McGraw-Hill Companies, Inc.) **C:** alça de pressão-volume na estenose mitral. O enchimento do ventrículo esquerdo é restrito de **a** para **a', d**iminuindo o volume do batimento para **b'c'**.

***Quadro 10.6*** Causas de estenose mitral

| Tipo | Comentários |
|---|---|
| Reumática | A mais comum. O estreitamento resulta da fusão e do espessamento das comissuras, cúspides e cordas tendinosas. Os sintomas se desenvolvem, em geral, 20 anos depois da febre reumática aguda |
| Por calcificação | Em geral causa insuficiência mitral, mas pode causar estenose mitral, em alguns casos |
| Congênita | Em geral presente em infantes ou crianças |
| Doença vascular do colágeno | Lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide (raro) |

ocorrem em 8% dos pacientes com ritmo sinusal e em 32% dos pacientes com fibrilação atrial, crônica ou paroxística. Além disso, o átrio esquerdo aumentado pode, às vezes, pressionar o nervo laríngeo recorrente e provocar rouquidão (síndrome de Ortner).

### B. Exame Físico

À ausculta cardíaca, o rufar diastólico ocorre por causa do fluxo turbulento através do orifício estreitado da valva mitral. Um estalido de abertura, análogo ao estalido de ejeção descrito na estenose aórtica, pode ser ouvido no início da diástole. O estalido de abertura somente é ouvido quando o paciente tem folhetos relativamente móveis.

Os estertores ocorrem porque as pressões capilares pulmonares elevadas levam a um acúmulo de fluido no interior dos alvéolos.

## *4. Insuficiência mitral*

### Apresentação clínica

A apresentação da insuficiência mitral depende da rapidez com que a incompetência valvar se desenvolve. Os pacientes que têm insuficiência mitral crônica desenvolvem os sintomas gradualmente, com o passar do tempo. Queixas comuns incluem dispnéia, cansaço fácil e palpitações. Aqueles com insuficiência mitral aguda apresentam-se com sintomas de insuficiência cardíaca esquerda: falta de ar, ortopnéia e choque. A dor torácica pode estar presente em pacientes cuja insuficiência mitral se deva à doença arterial coronariana.

Ao exame físico, os pacientes têm um sopro holossistólico de regurgitação, que é mais bem audível na ponta, se irradiando com freqüência para a axila. Esse sopro, comumente, obscurece a primeira e a segunda bulhas cardíacas. Quando a insuficiência da valva mitral é grave, uma terceira bulha está presente, freqüentemente. Na insuficiência mitral crônica, o impulso apical, em geral, é hiperdinâmico e deslocado lateralmente.

### Etiologia

No passado, a cardiopatia reumática era responsável pela maioria dos casos de insuficiência mitral. Atualmente, o prolapso de valva mitral é, provavelmente, a causa mais comum, seguido por doença arterial coronariana. As pontas dos folhetos anterior e posterior da valva mitral são mantidas em sua posição, durante a contração ventricular, pelos músculos papilares anterolateral e póstero-medial. Os folhetos estão conectados aos músculos papilares por estruturas fibrosas finas, chamadas de cordas tendinosas. Nos pacientes com prolapso de valva mitral, o tecido extra, presente no aparelho valvular, pode sofrer degeneração mixomatosa, por volta da quinta, ou sexta, década. Segue-se a insuficiência mitral, ou por causa da má coaptação dos folhetos das valvas, ou por ruptura súbita das cordas tendinosas. Na doença arterial coronariana, a obstrução da artéria coronária circunflexa pode levar à isquemia, ou ruptura, dos músculos papilares (Quadro 10.7).

### Fisiopatologia

Quando a valva mitral deixa de se fechar adequadamente, ocorre regurgitação de sangue para dentro do átrio esquerdo, a partir do ventrículo, durante a sístole. Na insuficiência mitral crônica, o mecanismo compensatório para essa sobrecarga de volume é semelhante às alterações vistas na insuficiência aórtica. O ventrículo e o átrio esquerdos dilatam-se e para normalizar a tensão da parede no ventrículo há, também, uma hipertrofia concomitante da parede ventricular (ver discussão anterior da lei de Laplace). O enchimento diastólico do ventrículo aumenta, porque ele é agora a soma do débito ventricular direito mais o volume regurgitado no batimento prévio. Na insuficiência mitral aguda, a sobrecarga súbita de volume no átrio e no ventrículo não é compensada por aumento e hipertrofia das câmaras. O aumento repentino de volume atrial leva a ondas *v* proeminentes, com transmissão dessa pressão elevada para os capilares pulmonares, e o desenvolvimento de edema pulmonar (Fig. 10.26).

***Quadro 10.7*** Causas de insuficiência mitral

| Tipo | Causas |
|---|---|
| **Aguda** | |
| Ruptura das cordas tendinosas | Endocardite infecciosa<br>Trauma<br>Febre reumática aguda<br>"Espontânea" |
| Ruptura ou disfunção dos músculos papilares | Isquemia<br>Infarto do miocárdio<br>Trauma<br>Abscesso miocárdico |
| Perfuração do folheto | Endocardite infecciosa<br>Trauma |
| **Crônica** | |
| Inflamatória | Cardiopatia reumática<br>Doença vascular do colágeno |
| Infecção | Endocardite infecciosa |
| Degenerativa | Degeneração mixomatosa dos folhetos da valva<br>Calcificação do anel mitral |
| Ruptura, ou disfunção, das cordas tendinosas, ou dos músculos papilares | Endocardite infecciosa<br>Traumatismo<br>Febre reumática aguda<br>"Espontânea"<br>Isquemia<br>Infarto do miocárdio<br>Abscesso miocárdico |
| **Congênita** | Anomalias do desenvolvimento |

## Manifestações clínicas

### A. Sintomas

**1. Edema pulmonar —** a elevação rápida da pressão capilar pulmonar, na insuficiência mitral aguda, leva ao início súbito de edema pulmonar, manifestado por falta de ar, ortopnéia e dispnéia paroxística noturna. Na insuficiência mitral crônica, os sintomas se desenvolvem gradualmente, mas em algum momento os mecanismos compensatórios falham e o edema pulmonar aparece, particularmente com o exercício.

**2. Fadiga —** a fadiga pode desenvolver-se por causa da redução do fluxo sanguíneo para os tecidos periféricos.

**3. Palpitações —** o aumento do átrio esquerdo pode levar ao desenvolvimento de fibrilação atrial e palpitações associadas. Os pacientes com fibrilação atrial e insuficiência mitral têm uma incidência de 20% de eventos cardioembólicos.

### B. Exame Físico

**1. Sopro holossistólico —** o fluxo de regurgitação para o átrio produz um sopro de timbre alto, que é audível durante toda a sístole. O sopro começa com a primeira bulha cardíaca, continua até a segunda bulha e é de intensidade constante durante a sístole inteira. Ele termina quando a pressão ventricular esquerda cai e se equaliza à do átrio esquerdo, durante o relaxamento isovolumétrico. Ao contrário do sopro da estenose aórtica, há pouca variação da intensidade quando a freqüência cardíaca se modifica. Além disso, o sopro não muda de intensidade com a respiração. Em geral, é mais bem audível no ápice, se irradiando com freqüência para a axila. Se tiver ocorrido ruptura do folheto anterior, o sopro da insuficiência mitral, às vezes, se irradia para as costas.

**2. Terceira bulha cardíaca —** uma terceira bulha é ouvida, se a insuficiência cardíaca estiver presente. Por causa do enchimento rápido e aumentado do ventrículo durante a diástole, ela também pode ser ouvida na ausência de insuficiência franca, em pacientes com insuficiência mitral grave.

**3. Impulso apical deslocado e hiperdinâmico —** o aumento compensatório do volume e da espessura da parede do ventrículo esquerdo, em pacientes com insuficiência mitral crônica, manifesta-se por um impulso apical deslocado no sentido lateral. Como o ventrículo tem, agora, uma câmara de baixa pressão (o átrio esquerdo) para dentro da qual ejetar o sangue, o impulso apical, freqüentemente, é hiperdinâmico. Quando a insuficiência mitral se desenvolve de forma súbita, o impulso apical não é deslocado nem hiperdinâmico, porque o ventrículo esquerdo não teve tempo suficiente para que ocorressem os aumentos de volume compensatórios.

### AUTO-AVALIAÇÃO

10. *Quais são as apresentações clínicas de cada uma das quatro categorias principais de cardiopatia valvar?*
11. *Quais são as causas mais comuns de cada categoria de cardiopatia valvar?*
12. *Qual é a patogênese de cada categoria de cardiopatia valvar?*
13. *Quais são as principais manifestações clínicas e complicações de cada categoria de cardiopatia valvar?*

# DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

## Apresentação clínica

A dor torácica é o sintoma mais comum associado à doença arterial coronariana. É em geral descrita como uma dor surda e, freqüentemente, pode irradiar-se braço abaixo, ou para o queixo. Ela não piora com uma inspiração profunda e pode estar associada à falta de ar, à diaforese, a náuseas e vômitos. Esse complexo sintomático todo tem sido denominado ***angina de peito***, ou "dor no peito"; esta frase foi usada pela primeira vez por Heberden, em 1744.

Clinicamente, a angina é classificada conforme o fator precipitante e a duração dos sintomas. Se a dor ocorrer apenas com o exercício, tendo sido estável por um período de tempo longo, ela é designada como **angina estável**. Se ocorrer em repouso, é chamada de **angina instável**. Finalmente, não importa o fator precipitante, se a dor torácica persistir sem interrupção por períodos prolongados e já tenha ocorrido lesão irreversível de miócitos, ela é denominada **infarto do miocárdio**.

Ao exame físico, o paciente com doença arterial coronariana pode ter uma quarta bulha, ou sinais de insuficiência cardíaca congestiva e choque. Contudo, mais do que em qualquer outro problema cardiovascular, o diagnóstico inicial baseia-se na história do paciente.

## Etiologia

A obstrução por aterosclerose dos grandes vasos epicárdicos é, de longe, a causa mais comum de doença arterial coronariana. O espasmo das artérias coronárias por vários mediadores, como serotonina e histamina, tem sido bem descrito e é mais comum em indivíduos japoneses. Raramente, anormalidades congênitas podem causar doenças das artérias coronárias (Quadro 10.8).

## Fisiopatologia

O fluxo de sangue coronariano leva oxigênio aos miócitos e remove produtos a serem eliminados, como dióxido de carbono, ácido láctico e íons hidrogênio. O coração tem necessidades metabólicas tremendamente altas; embora represente apenas 0,3% do peso corporal, é responsável por 7% do consumo de oxigênio do corpo, em repouso. A isquemia celular ocorre quando há um aumento da demanda por oxigênio, relativa ao suprimento arterial máximo, ou uma redução absoluta do suprimento de oxigênio. Embora situações de demanda aumentada, como tireotoxicose e estenose aórtica, possam causar isquemia miocárdica, a maioria dos casos clínicos deve-se à diminuição do suprimento de oxigênio. O suprimento reduzido de oxigênio pode, raramente, originar-se de diminuição do conteúdo de oxigênio no sangue — tal como no envenenamento por monóxido de carbono, ou na anemia — porém,

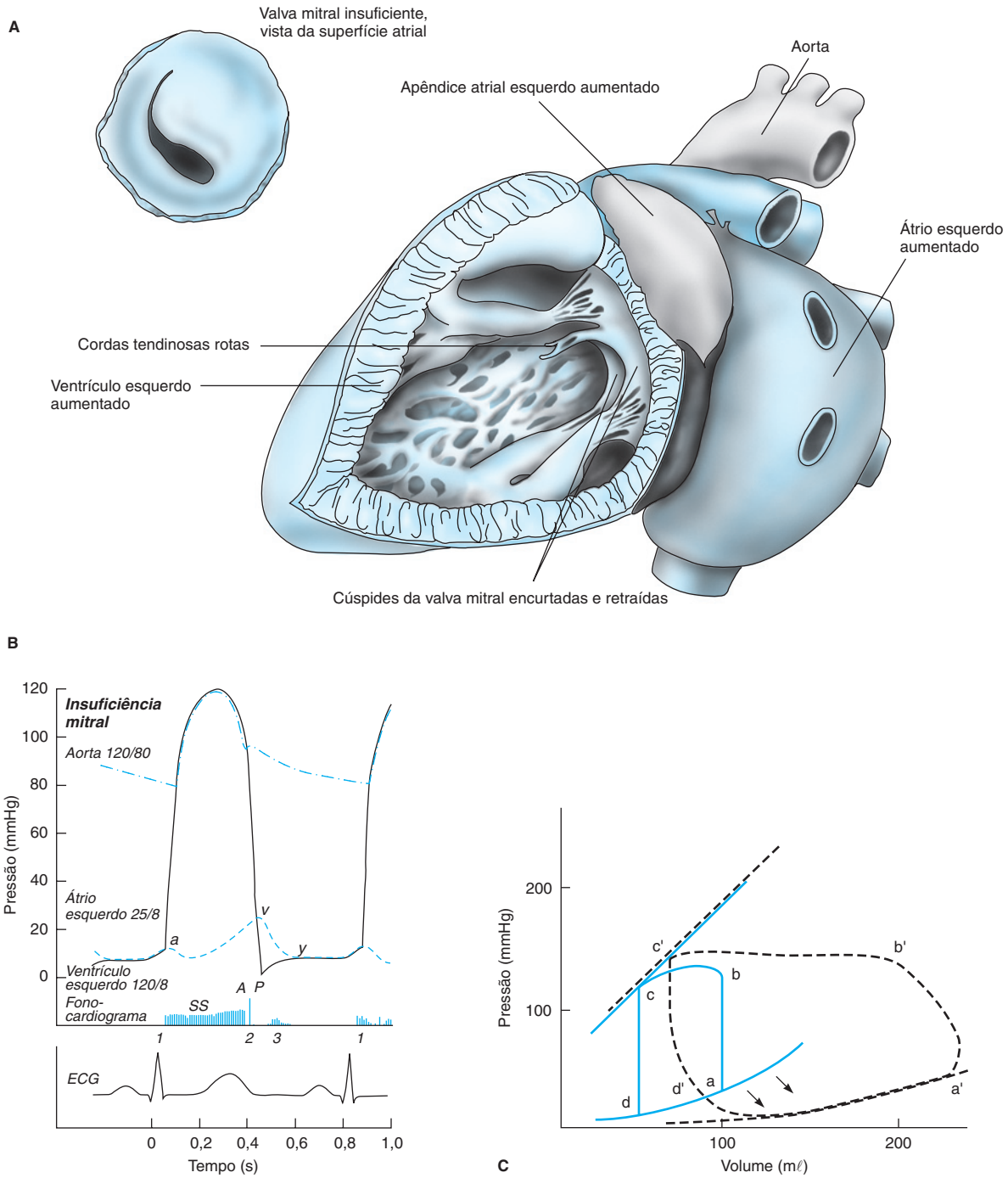



***Fig. 10.26*** Insuficiência mitral (regurgitação). **A:** desenho do coração esquerdo na incidência lateral esquerda mostrando os aspectos anatômicos da insuficiência mitral. Observar as estruturas aumentadas: o átrio esquerdo, o ventrículo esquerdo. **B:** desenho mostrando aspectos auscultatórios e hemodinâmicos da insuficiência mitral. Os aspectos cardinais incluem o refluxo sistólico para o átrio esquerdo, o aumento do átrio esquerdo, o aumento do ventrículo esquerdo (hipertrofia, nas lesões agudas), a onda *v* proeminente, causada por enchimento de ambas as veias pulmonares e pelo jato de regurgitação, sopro holossistólico (3, terceira bulha cardíaca; SS, sopro sistólico; A, aórtica; P, pulmonar.) (Reproduzido, com autorização, de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1993 por McGraw-Hill Companies, Inc.) **C:** alça de pressão-volume na insuficiência mitral. Os volumes ventriculares aumentados desviam a curva pressão-volume diastólica para a direita. O volume de contração está aumentado, porque o ventrículo pode, agora, ejetar sangue para o átrio esquerdo com baixa pressão.

***Quadro 10.8*** Causas da doença arterial coronariana

| Tipo | Comentários |
|---|---|
| Aterosclerose | A causa mais comum. Os fatores de risco incluem hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes melito, tabagismo e uma história familiar de aterosclerose |
| Espasmo | O espasmo de artéria coronária pode ocorrer em qualquer população, mas é mais prevalente nos japoneses. A vasoconstrição parece ser mediada por histamina, serotonina, catecolaminas e fatores derivados do endotélio. Posto que o espasmo pode ocorrer em qualquer ocasião, a dor torácica, freqüentemente, não é correlacionada com o exercício |
| Êmbolos | Causa rara de doença arterial coronariana. Pode ocorrer por vegetações, em pacientes com endocardite |
| Congênita | Anormalidades congênitas da artéria coronária estão presentes em 1 a 2% da população. Entretanto, só uma pequena fração dessas anormalidades causa isquemia sintomática |

deriva, mais comumente, de anormalidades das artérias coronárias (Quadro 10.8), particularmente doença aterosclerótica. A isquemia miocárdica pode originar-se de uma combinação de demanda aumentada e de suprimento diminuído; o abuso de cocaína aumenta a demanda por oxigênio (por inibir a recaptação de norepinefrina nas terminações nervosas adrenérgicas do coração) e pode reduzir o suprimento de oxigênio, por causar vasospasmo.

A aterosclerose das grandes artérias coronárias permanece a causa predominante de angina e infarto do miocárdio. As estrias gordurosas elevadas, que aparecem como manchas ou riscos amarelos nas paredes dos vasos, são vistas nas artérias coronárias em quase todos os membros de qualquer população, por volta dos 20 anos de idade (ver Cap. 11). Elas são encontradas principalmente em áreas expostas a tensões tangenciais, como pontos de curvatura e bifurcações, e pensa-se que se originam da migração de células espumosas macrofágicas isoladas para áreas de lesão crônica mínima da íntima. Em muitas pessoas esse processo progride com migração adicional de células espumosas, proliferação de células musculares lisas e depósito extracelular de gordura e colágeno (Fig. 10.27). A extensão e a incidência dessas lesões avançadas variam entre pessoas de regiões geográficas e grupos étnicos diferentes.

Os processos fisiopatológicos subjacentes diferem para cada apresentação clínica da doença arterial coronariana. Nos pacientes com angina estável em geral está presente o estreitamento fixo de uma ou várias artérias coronárias. Como as grandes artérias coronárias geralmente funcionam como condutos, e não oferecem resistência ao fluxo, o lúmen arterial deve estar diminuído em 90% para produzir isquemia celular, quando o paciente está em repouso. Entretanto, com o exercício, uma redução de 50% no calibre do lúmen pode provocar os sintomas. Nos pacientes com angina instável, fissuras da placa aterosclerótica podem levar ao acúmulo de plaquetas e episódios transitórios de oclusão trombótica, em geral durando 10 a 20 min. Além disso, a liberação de fatores vasoconstritores pelas plaquetas, como tromboxane $A_2$ ou serotonina, bem como a disfunção endotelial, podem causar vasoconstrição e contribuir para a redução do fluxo. No infarto do miocárdio, uma lesão arterial profunda, por ruptura de placa, pode causar a formação de um trombo relativamente fixo e persistente.

O coração recebe sua energia, primariamente, a partir do ATP gerado pela fosforilação oxidante de ácidos graxos livres, embora a glicose e outros carboidratos possam ser utilizados. Em 60 s após a oclusão de uma artéria coronária, a tensão miocárdica de oxigênio, nas células afetadas, cai essencialmente a zero. Os estoques cardíacos de fosfatos de alta energia são esgotados velozmente e as células mudam rapidamente para o metabolismo anaeróbico, com a produção conseqüente de ácido

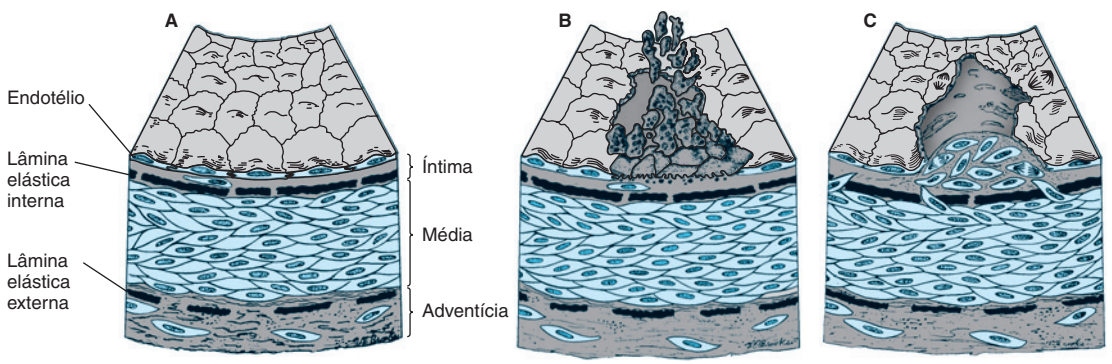



***Fig. 10.27*** Mecanismos de produção de ateroma. **A:** estrutura muscular normal da artéria. A adventícia, ou camada mais exterior da artéria, consiste, principalmente, em fibroblastos reconhecíveis, entremeados com células musculares lisas, arranjados frouxamente entre feixes de colágeno e circundados por proteoglicans. Em geral ela é separada da média por um lençol descontínuo de tecido elástico, a lâmina elástica externa. **B:** agregados de plaquetas, ou microtrombos, se formam em conseqüência da aderência das plaquetas ao tecido conjuntivo subendotelial exposto. As plaquetas que aderem ao tecido conjuntivo liberam grânulos, cujos componentes podem penetrar na parede arterial. Assim, os fatores das plaquetas interagem com os constituintes do plasma na parede arterial e podem estimular os eventos mostrados na próxima ilustração. **C:** as células musculares lisas migram da média para a íntima através de fenestrações na lâmina elástica interna e se multiplicam ativamente dentro da íntima. As células endoteliais se regeneram, em uma tentativa de revestir a íntima exposta, que se espessa rapidamente, em razão da proliferação de músculos lisos e da formação de tecido conjuntivo novo. (Reproduzido, com autorização, de Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. [Part 1.] N Engl J Med 1976; 295:369.)

láctico. As disfunções do relaxamento e da contração cardíacos ocorrem em segundos, mesmo antes que aconteça a depleção dos fosfatos de alta energia. A base bioquímica para essa anormalidade não é conhecida. Se a perfusão não for restaurada em 40 a 60 min, começa um estágio irreversível de lesão, caracterizado por tumefação difusa das mitocôndrias, dano à membrana celular e depleção acentuada de glicogênio. O mecanismo exato pelo qual ocorre a lesão irreversível não está claro, mas a depleção grave de ATP, o aumento das concentrações extracelulares de cálcio, a acidose láctica e os radicais livres têm sido postulados como possíveis causas.

Em preparações experimentais, se o miocárdio isquêmico receber perfusão em 5 min, a função sistólica retorna prontamente, ao passo que as anormalidades diastólicas podem levar até 40 min para se normalizarem. Nos episódios prolongados de isquemia — até 1 h — pode levar até 1 mês para o restabelecimento da função ventricular. Quando o coração demonstra esse período prolongado de função diminuída, apesar da perfusão normal, diz-se que o miocárdio está "estonteado". A base bioquímica para o "estonteamento" é malcompreendida. Se o retorno da perfusão ocorrer mais tardiamente, ou não acontecer, a função sistólica, freqüentemente, não retornará na área afetada.

## Manifestações clínicas

### A. Dor Torácica

Tradicionalmente, a dor torácica tem sido atribuída à isquemia. Contudo, evidências mais recentes sugerem que, em pacientes com doença arterial coronariana, 70 a 80% dos episódios de isquemia são, na verdade, assintomáticos. Quando presente, pensa-se que a dor torácica seja mediada por fibras aferentes simpáticas, que inervam abundantemente o átrio e o ventrículo. Do coração, as fibras atravessam os gânglios simpáticos torácicos superiores e as cinco raízes dorsais torácicas superiores da medula espinhal. No cordão medular, os impulsos, provavelmente, são convergentes com os impulsos de outras estruturas. Essa convergência é o mecanismo mais provável para a dor na parede torácica, nas costas e no braço, que acompanha, algumas vezes, a angina de peito. A importância dessas fibras pode ser demonstrada em pacientes que sofreram transplante cardíaco. Quando eles desenvolvem aterosclerose, permanecem completamente assintomáticos, sem apresentarem angina.

Evidências sugerem que o gatilho para a estimulação nervosa é a adenosina. A infusão de adenosina nas artérias coronárias pode produzir os sintomas característicos de angina, sem evidência de isquemia. Além disso, o bloqueio do receptor de adenosina ($P_1$) com aminofilina leva à redução dos sintomas de angina, apesar de graus semelhantes de isquemia.

Três fatores são responsáveis, provavelmente, pela grande proporção de episódios assintomáticos: disfunção dos nervos aferentes, redução transitória da perfusão e limiares de dor diferentes entre os pacientes. A disfunção dos nervos aferentes pode causar isquemia silenciosa. Os pacientes com corações transplantados não sentem dor cardíaca, apesar da aterosclerose significante. A neuropatia periférica, em pacientes que têm diabetes, pode explicar o aumento de episódios de isquemia silenciosa, nessa população. A redução transitória da perfusão pode ser, também, um mecanismo importante para a isquemia silenciosa. Poucos segundos após a interrupção da perfusão, anormalidades sistólicas e diastólicas podem ser observadas. A angina é um evento relativamente tardio, ocorrendo após 30 s de isquemia, no mínimo. Finalmente, limiares dolorosos diferentes entre os pacientes podem explicar a prevalência elevada de isquemia silenciosa. A presença de angina correlaciona-se, moderadamente, com uma tolerância diminuída à dor. O mecanismo da diferença entre limiares de tolerância à dor é desconhecido, mas pode ser em virtude de diferenças nas endorfinas do plasma.

### B. Quarta Bulha Cardíaca e Falta de Ar

Estes achados podem ocorrer por causa de disfunções diastólica e sistólica do miocárdio isquêmico. (Ver discussão anterior sobre insuficiência cardíaca congestiva.)

### C. Choque

O local da oclusão da artéria coronária determina a apresentação clínica da isquemia, ou infarto, do miocárdio. Como regra geral, quanto maior a área do miocárdio suprida pelo vaso obstruído, tanto mais significantes e graves são os sintomas. Por exemplo, a obstrução da artéria coronária principal esquerda, ou da porção proximal da artéria coronária descendente anterior esquerda, apresenta-se, em geral, como insuficiência cardíaca grave, freqüentemente associada à hipotensão (choque). Além disso, o choque pode estar associado à doença arterial coronariana em várias situações especiais. Se ocorrer necrose do septo, por oclusão da artéria descendente anterior esquerda, pode haver ruptura do miocárdio, com a formação de uma comunicação interventricular. A ruptura das paredes livres, anterior ou lateral, por oclusão da artéria coronária descendente anterior esquerda, ou circunflexa, respectivamente, pode levar à formação de derrame pericárdico e tamponamento. A ruptura do tecido miocárdico ocorre, em geral, 4 a 7 dias após o evento isquêmico agudo, quando a parede miocárdica se adelgaçou e está em processo de cicatrização. Descompensação hemodinâmica súbita, durante esse período, deve levantar suspeita dessas complicações. Finalmente, a oclusão da artéria circunflexa pode resultar em isquemia e disfunção, ou ruptura franca, dos músculos papilares, o que pode produzir insuficiência mitral grave e choque.

### D. Bradicardia

Os infartos da parede miocárdica inferior originam-se, em geral, da obstrução da artéria coronária direita. Visto que a área de tecido ventricular esquerdo, suprida por essa artéria, é pequena, os pacientes habitualmente não se apresentam com insuficiência cardíaca. Contudo, a artéria que fornece o suprimento sanguíneo para o nodo AV é um ramo da artéria descendente posterior, de modo que os infartos miocárdicos da parede inferior estão associados, algumas vezes, à condução lenta, ou ausente, no nodo AV. Além da isquemia, anormalidades de condução do nodo AV podem ocorrer por causa da ativação reflexa do nervo vago, que tem uma inervação rica para o nodo AV.

A disfunção do nodo sinusal raramente é vista na doença arterial coronariana, porque essa área recebe sangue, tanto da artéria coronária direita quanto da esquerda.

### E. Náuseas e Vômitos

Náuseas e vômitos podem surgir por ativação do nervo vago, no cenário de um infarto miocárdico da parede inferior.

### F. Taquicardia

Os níveis de catecolaminas geralmente estão elevados, em pacientes com infarto do miocárdio. Isso ajuda a manter o volume de batimento, mas leva a um aumento da freqüência cardíaca.

### AUTO-AVALIAÇÃO

14. *Qual é a apresentação clínica da doença arterial coronariana, ao longo da evolução de angina estável para instável e desta para infarto do miocárdio?*
15. *Quais são as causas mais comuns de doença arterial coronariana?*
16. *Quais as diferenças entre a fisiopatologia da angina estável, da instável e do infarto do miocárdio?*
17. *Quais são as principais manifestações clínicas e complicações da doença arterial coronariana?*

## DOENÇA PERICÁRDICA

A doença pericárdica inclui a inflamação do pericárdio (pericardite), ou quantidades anormais de fluido no espaço entre os pericárdios visceral e parietal (derrame pericárdico).

### PERICARDITE

#### Apresentação clínica

O paciente apresenta-se com dor torácica intensa. As descrições da dor são variáveis, mas o quadro usual é de um início retrosternal agudo, com irradiação para as costas, e piora com a inspiração profunda, ou com a tosse. A dor, freqüentemente, depende da posição: piora em decúbito e melhora quando o paciente está sentado e inclinado para a frente.

Ao exame físico, o ruído de atrito pericárdico é patognomônico de pericardite. É um som em rangido, de timbre alto, freqüentemente com dois ou mais componentes.

Ocasionalmente, a inflamação contínua do pericárdio leva à fibrose e ao desenvolvimento de pericardite constritiva (Fig. 10.28). O exame da pulsação venosa jugular é crítico no paciente que pode ter pericardite constritiva. A pressão venosa jugular está elevada e as formas de onda individuais, freqüentemente, são bastante proeminentes. Além disso, pode haver um aumento inapropriado do nível da pulsação venosa jugular com a inspiração (sinal de Kussmaul). Hepatomegalia e ascite podem ser observadas ao exame físico. À ausculta cardíaca, um som de timbre alto, chamado de batida pericárdica, pode ser ouvido logo após a segunda bulha cardíaca, às vezes imitando uma terceira bulha.

#### Etiologia

No Quadro 10.9 estão listadas as causas de pericardite aguda. Os vírus, provavelmente, também são responsáveis pela pericardite "idiopática".

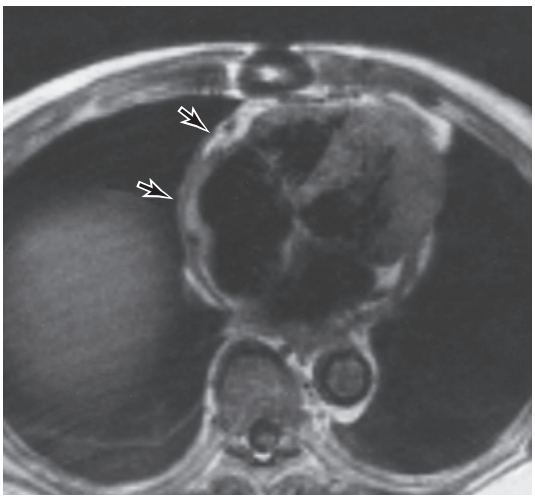


***Fig. 10.28*** Imagem de ressonância magnética de corte transversal do tórax, mostrando espessamento pericárdico (setas), em um paciente com pericardite constritiva. (Cortesia de C. Higgins.) (Reproduzido, com autorização, de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1993 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

#### Fisiopatologia

Na pericardite, o exame microscópico de amostras de pericárdio obtidas em cirurgia (p. ex., descolamento, ou janela pericárdica), ou em necropsia, mostra sinais de inflamação aguda, com números aumentados de leucócitos polimorfonucleares, vascularização aumentada e depósito de fibrina. Se a inflamação for de longa duração, o pericárdio pode tornar-se fibroso e com tecido cicatricial, com depósitos de cálcio.

O pericárdio intensamente fibroso pode inibir o enchimento dos ventrículos. Nessa etapa, aparecem os sinais de pericardite constritiva (ver discussão adiante).

***Quadro 10.9*** Causas de pericardite

| |
|---|
| **Infecções** |
| Viral: vírus Coxsackie |
| Bacterianas |
| Tuberculose |
| Purulenta: estafilocócica, pneumocócica |
| Protozoários: amebíase |
| Micóticas: actinomicose, coccidioidomicose |
| **Doença vascular do colágeno** |
| Lúpus eritematoso sistêmico |
| Esclerodermia |
| Artrite reumatóide |
| **Neoplasia** |
| **Metabólica** |
| Insuficiência renal |
| **Lesão** |
| Infarto do miocárdio |
| Pós-infarto |
| Pós-toracotomia |
| Traumatismo |
| Radiações |
| **Idiopática** |

## Manifestações clínicas

### A. Dor Torácica

A dor torácica provavelmente deve-se à inflamação do pericárdio. A inflamação da pleura adjacente pode ser responsável pela piora característica da dor, com a inspiração profunda e a tosse.

### B. Exame Físico

**1. Ruído de atrito —** pensa-se que o ruído de atrito pericárdico seja originário da fricção entre as superfícies visceral e parietal do pericárdio. O ruído é descrito, tradicionalmente, como tendo três componentes, cada um associado ao movimento rápido de uma das câmaras cardíacas: o componente sistólico, que provavelmente está associado à contração ventricular, é o mais comum e o mais facilmente ouvido. Durante a diástole há dois componentes: um durante o início da diástole, resultante do enchimento rápido do ventrículo e o outro, menos ruidoso, que ocorre no fim da diástole e que se pensa ser decorrente da contração atrial. Os componentes diastólicos freqüentemente se misturam, de modo que um atrito com dois componentes, ou um "para lá e para cá", é ouvido mais comumente.

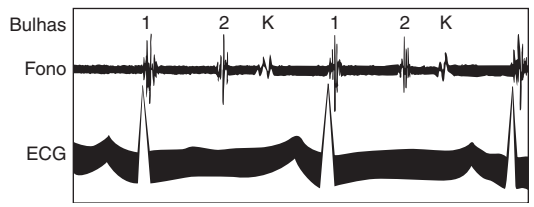



*Fig. 10.29* Fonocardiograma da batida pericárdica (K) típica, aguda, protodiastólica. (Cortesia de Roche Laboratories Division of Hoffman-La Roche, Inc.)

**2. Sinais de constrição —** no paciente com pericardite constritiva, o enchimento protodiastólico do ventrículo ocorre normalmente, mas ele é interrompido abruptamente pelo pericárdio espessado, inelástico. Essa parada do enchimento pode ser observada na curva pressão-tempo do ventrículo e é responsável, provavelmente, pela batida diastólica (Fig. 10.29). Além disso, o esvaziamento rápido do átrio leva a uma descida proeminente de *y*, que torna a onda *v* mais notável no traçado da pressão atrial (Fig. 10.30). A pressão venosa sistêmica está elevada, porque o fluxo de entrada no coração é limitado. Em geral, com a inspiração, a diminuição da pressão intratorácica é transmitida ao coração e o enchimento do lado direito deste aumenta, com uma queda associada da pressão venosa sistêmica. Em pacientes com pericardite constritiva, essa resposta normal é impedida e o paciente desenvolve o sinal de Kussmaul (Fig. 10.31). A elevação da pressão venosa sistêmica pode causar acúmulo de líquido no fígado e no espaço intraperitonial, levando à hepatomegalia e à ascite.

## DERRAME PERICÁRDICO E TAMPONAMENTO

### Apresentação clínica

O derrame pericárdico pode ocorrer em resposta a qualquer causa de pericardite, de modo que o paciente pode desenvolver dor torácica ou atrito pericárdico, como descrito anteriormente. Além disso, o derrame pericárdico desenvolve-se lentamente, e pode ser assintomático. Contudo, a ocupação súbita do espaço pericárdico por fluido pode ter consequências catastróficas, por limitar o enchimento ventricular (tamponamento pericárdico). Os pacientes com tamponamento pericárdico, freqüentemente, queixam-se de falta de ar, mas o diagnóstico é feito mais comumente pelos achados característicos do exame físico, associados ao tamponamento pericárdico.

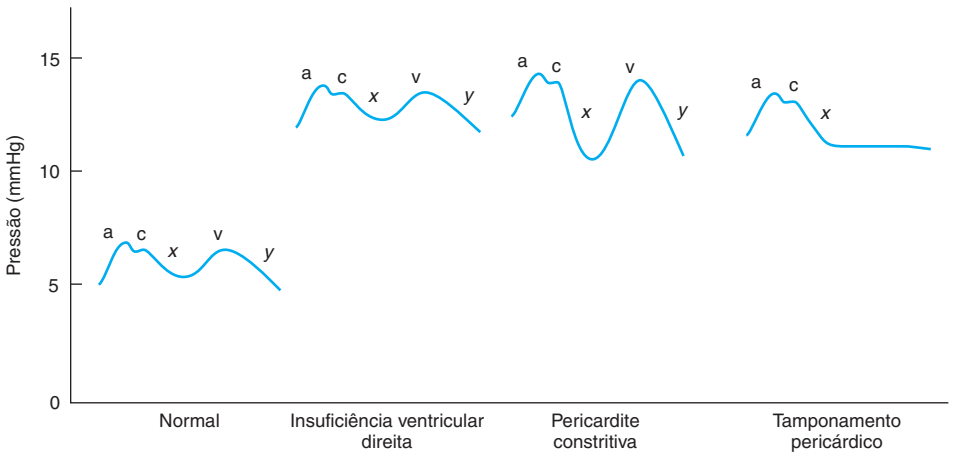



*Fig. 10.30* Formas de onda da pressão venosa jugular, em vários tipos de doença cardíaca. Na insuficiência ventricular direita, a pressão venosa jugular média está elevada, mas as formas de onda permanecem relativamente inalteradas. Se a insuficiência ventricular direita for acompanhada de insuficiência tricúspide, a onda *v* pode tornar-se mais proeminente (porque o átrio direito está recebendo sangue, tanto do retorno venoso sistêmico quanto do ventrículo direito). Na pericardite constritiva, a descida de *y* torna-se proeminente, porque o ventrículo direito enche-se rapidamente no início da diástole. Em contraste, no tamponamento pericárdico, o ventrículo direito enche-se apenas no início da sístole, de modo que se observa somente uma descida de *r*. Tanto na pericardite constritiva quanto no tamponamento pericárdico, a pressão venosa jugular média está elevada.

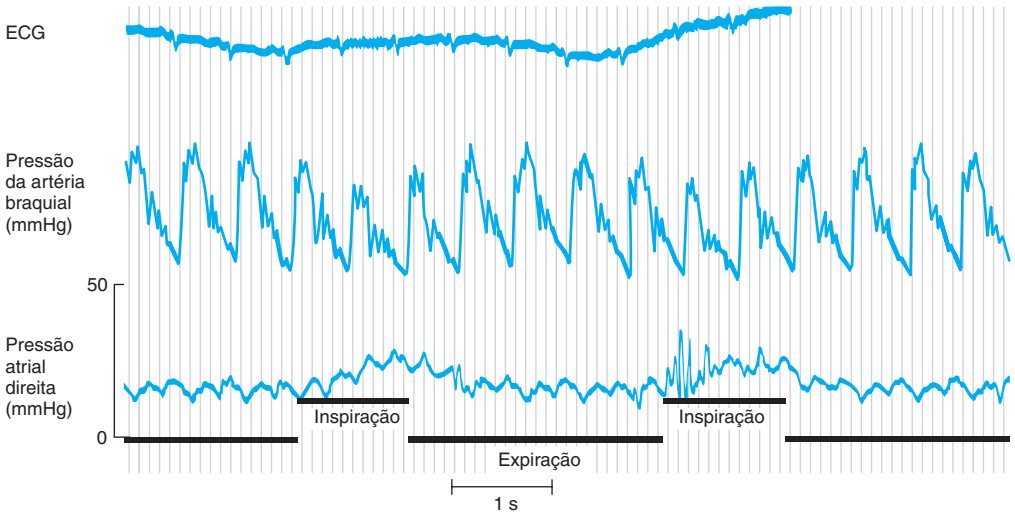



***Fig. 10.31*** **Pressões nas artérias braquial e atrial direitas, mostrando um pulso paradoxal em um paciente com pericardite constritiva e um aumento da pressão atrial direita, na inspiração (sinal de Kussmaul). Ambas as pressões atriais, sistólica e diastólica, aumentam na inspiração.** (Reproduzido, com autorização, de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1993 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

Esse tamponamento é acompanhado de sinais físicos característicos, que surgem pelo enchimento limitado do ventrículo. Os três sinais clássicos são denominados tríade de Beck, em homenagem ao cirurgião que os descreveu, em 1935: (1) hipotensão, (2) pressão venosa jugular elevada, e (3) bulhas cardíacas abafadas. Além disso, o paciente pode ter uma diminuição da pressão sistêmica com a inspiração (pulso paradoxal).

## Etiologia

Nem todas as causas de pericardite podem produzir derrame pericárdico.

## Fisiopatologia

O pericárdio, normalmente, é cheio de uma pequena quantidade de líquido (30 a 50 mℓ), com uma pressão intrapericárdica que, em geral, é a mesma da intrapleural. Com o acréscimo súbito de líquido, a pressão pericárdica pode aumentar às vezes ao nível das pressões atrial e ventricular direitas. A pressão de distensão transmural do ventrículo diminui e a câmara entra em colapso, impedindo o enchimento adequado do coração pelo retorno venoso sistêmico. As quatro câmaras do coração ocupam um volume relativamente fixo no saco pericárdico e a avaliação hemodinâmica revela um equilíbrio das pressões diastólicas ventricular e da artéria pulmonar, com as pressões atriais direita e esquerda ao nível aproximado da pressão intrapericárdica.

## Manifestações clínicas

Visto que as manifestações clínicas do derrame pericárdico sem tamponamento são semelhantes às da pericardite, elas não são descritas aqui. Em vez disso, são descritos os mecanismos fisiopatológicos para os sinais e sintomas de tamponamento pericárdico.

### A. Falta de Ar

A dispnéia é o sintoma mais comum do tamponamento pericárdico. A patogênese, provavelmente, relaciona-se com uma redução do débito cardíaco e, em alguns pacientes, a presença de edema pulmonar.

### B. Pressão Venosa Jugular Elevada

A pressão venosa jugular está elevada (Fig. 10.30). Além disso, o tamponamento cardíaco altera a dinâmica do enchimento atrial. Normalmente, o enchimento atrial ocorre primeiro durante a ejeção ventricular (descida de *y*), e depois, mais tarde, quando a valva tricúspide se abre (descida de *x*). No tamponamento cardíaco, o átrio pode se encher durante a contração ventricular, de modo que a descida de *x* ainda pode ser vista. Entretanto, quando a valva tricúspide se abre, o enchimento ulterior do átrio direito é impedido, porque o tamanho da câmara é limitado pelo fluido pericárdico circundante. Por essa razão, a descida de *y* não é vista no paciente com tamponamento pericárdico. A perda da descida de *y*, na situação de pressões venosas jugulares elevadas, deve sempre despertar a suspeita de tamponamento pericárdico.

### C. Hipotensão

A hipotensão acontece por causa do débito cardíaco reduzido.

### D. Pulso Paradoxal

A pressão sanguínea arterial sistólica normalmente cai 10 a 12 mmHg com a inspiração. Uma queda inspiratória acentuada da pressão sanguínea sistólica (> 20 mmHg) é um achado físico importante para o diagnóstico de tamponamento cardíaco, mas pode ser vista, também, em doenças pulmonares graves e, menos comumente, na pericardite constritiva (Fig. 10.31). Ocorre um declínio inspiratório acentuado no volume de batimento ventricular esquerdo, por causa da diminuição do volume diastólico final no ventrículo esquerdo. Com a inspiração, o crescimento do retorno sanguíneo aumenta o enchimento do ventrículo direito, o que causa o arqueamento do septo interventricular para a esquerda e reduz o volume ventricular

esquerdo na diástole final (efeito Bernheim invertido). Também durante a inspiração, o fluxo das veias pulmonares para o átrio esquerdo está reduzido, diminuindo ainda mais a pré-carga ventricular esquerda.

### E. Abafamento das Bulhas Cardíacas

O fluido pericárdico pode tornar as bulhas cardíacas abafadas, ou indistintas.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**18.** *Quais são as apresentações clínicas de cada forma de doença pericárdica discutida anteriormente?*

**19.** *Quais são as causas mais comuns de pericardite e derrame pericárdico?*

**20.** *Quais são as principais manifestações clínicas e complicações da pericardite e do derrame pericárdico com tamponamento?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 37

*Um homem de 59 anos de idade é levado ao serviço de emergência em ambulância, após ter tido um episódio de síncope. Declara que estava correndo em um parque, quando perdeu a consciência, subitamente. Nega qualquer sintoma precedente ao evento, e não tinha qualquer déficit, ou sintoma, ao despertar. No interrogatório sistemático, afirma que tem tido sensação de opressão torácica subesternal, associada ao exercício, nas últimas semanas. Cada episódio foi aliviado pelo repouso. Nega falta de ar, dispnéia aos esforços, ortopnéia e dispnéia paroxística noturna. Dignos de nota em sua história médica são os vários episódios de faringite, quando criança. Fora o episódio presente, ele está bem. Não tem história familiar significante. Nasceu no México e mudou-se para os EUA aos 10 anos de idade. Não fuma, não consome bebidas alcoólicas, nem faz uso abusivo de drogas. Ao exame, sua tensão arterial é de 110/90 mmHg, freqüência cardíaca de 95 bpm, freqüência respiratória de 15/min e saturação de oxigênio de 98%. O exame do pescoço revela tanto* pulsus parvus *quanto* pulsus tardus. *O exame cardíaco revela um impulso apical deslocado lateralmente e mantido. Ele tem um sopro mesossistólico de grau 3/6, mais alto na base do coração, com irradiação para o pescoço, e um sopro protodiastólico, de grau 1/6, de timbre alto, em assopro, ao longo da reborda esternal esquerda. Uma $B_4$ é audível. A ausculta pulmonar e o exame abdominal são normais. Não tem edema das extremidades inferiores. Suspeita-se de estenose aórtica.*

Questões

**A.** *Quais são as causas mais comuns de estenose aórtica? Qual a mais provável neste paciente? Por quê?*

**B.** *Como a estenose aórtica causa síncope?*

**C.** *Qual é o mecanismo fisiopatológico pelo qual a estenose aórtica causa angina de peito?*

**D.** *Como a estenose aórtica resulta nos achados físicos descritos anteriormente?*

**E.** *Com base na maneira como este paciente se apresentou, qual a sua expectativa de vida, caso não seja tratado?*

### CASO 38

*Um homem de 55 anos de idade apresenta-se em uma clínica com queixas de dor torácica. Ele declara que, nos últimos 5 meses, tem notado sensação de opressão torácica subesternal, com irradiação para o braço esquerdo. A dor ocorre, primariamente, aos exercícios vigorosos e é aliviada pelo repouso. Nega associação com falta de ar, náuseas, vômitos, ou diaforese. Tem uma história médica significante para hipertensão e hiperlipidemia. Está tomando atenolol, para sua pressão sanguínea alta e ingerindo uma dieta baixa em colesterol. Digno de nota em sua história familiar é que seu pai morreu de infarto do miocárdio, à idade de 56 anos. Ele tem uma história de fumar 50 carteiras de cigarro por ano, e, atualmente, está tentando deixar o fumo. Seu exame físico está dentro dos limites normais, com exceção de sua pressão sanguínea, que é de 145/95 mmHg, com uma freqüência cardíaca de 75 bpm.*

Questões

**A.** *Qual é o diagnóstico provável? Como você classificaria seu diagnóstico, clinicamente?*

**B.** *Quais são as causas mais comuns dessa doença? Qual é a mais provável, neste paciente?*

**C.** *Quais são os fatores de risco deste paciente, para a doença arterial coronariana?*

**D.** *Qual é o mecanismo hipotético pelo qual se formam as placas de aterosclerose?*

**E.** *Qual é o mecanismo patogênico pelo qual a formação de placas resulta nos sintomas que se acabou de mencionar?*

### CASO 39

*Um homem de 35 anos de idade apresenta-se no departamento de emergência com queixas de dor torácica. A dor é descrita como 8, em uma escala variando de 1 a 10, retrosternal, e de natureza aguda. Ela se irradia para as costas, piora com a inspiração profunda e melhora com o reclinar-se para a frente. Ao interrogatório sistemático, notou uma "enfermidade semelhante à gripe" nos últimos dias, inclusive com febre, rinorréia e tosse. Não tem história pregressa de doenças e não está tomando medicamentos. Nega o uso de tabaco, bebidas alcoólicas, ou uso abusivo de drogas. Ao exame físico, parece estar em sofrimento moderado por causa da dor, com uma pressão sanguínea de 125/85 mmHg, freqüência cardíaca de 105 bpm, freqüência respiratória de 18/min e saturação de oxigênio de 98%, ao ar ambiente. Está afebril, no momento. Ao exame*

*da cabeça e do pescoço nota-se muco claro nas fossas nasais e uma orofaringe levemente eritematosa. O pescoço não tem rigidez, e apresenta linfadenopatia cervical anterior, com múltiplos linfonodos de tamanho pequeno. A ausculta do tórax é normal. As veias jugulares não estão distendidas. Ao exame do coração há taquicardia, com um som em rangido, de timbre alto, com três componentes. Os exames de abdome e extremidades estão normais.*

Questões

**A.** *Qual é o diagnóstico provável?*

**B.** *Quais são as causas mais comuns dessa doença, e qual a mais provável neste paciente?*

**C.** *Qual é o mecanismo fisiopatológico para sua dor torácica?*

**D.** *Qual é o som ouvido ao exame cardíaco? Qual é sua causa?*

**E.** *Quais são as duas complicações possíveis dessa doença? O que você poderia pesquisar ao exame físico, para se certificar de que essas complicações não estão presentes?*

## BIBLIOGRAFIA


### Geral

Kusumoto FM: *Cardiovascular Pathophysiology*. Fence Creek, 1999.

### Arritmias

Antzelevitch C: Cellular basis and mechanism underlying normal and abnormal myocardial repolarization and arrhythmogenesis. Ann Med 2004;36(suppl 1):5.

Chauhan VS *et al*: Supraventricular tachycardia. Med Clin North Am 2001;85:181.

Keating MT, Sanguinetti MC: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. Cell 2001;104:569.

Waldo AL: Mechanisms of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14(12 suppl):S267.

Wellens HJ: 25 years of insights into the mechanisms of supraventricular arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 2003;26:1916.

### Insuficiência cardíaca congestiva

Aurigemma GP, Gaasch WH: Clinical Practice. Diastolic heart failure. N Engl J Med 2004;351:1097.

Cohn JN: Left ventricle and arteries: Structure, function, hormones, and disease. Hypertension 2001;37:342.

Francis GS: Pathophysiology of chronic heart failure. Am J Med 2001;110: 14S.

Izzo JL, Gradman AH: Mechanisms and management of hypertensive heart disease: From left ventricular hypertrophy to heart failure. Med Clin North Am 2004;88:1257.

Katz AM: *Heart Failure. Pathophysiology, Molecular Biology, and Clinical Management*. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Kenchaiah S *et al*: Risk factors for heart failure. Med Clin North Am 2004;88:1145.

Young JB. Management of chronic heart failure: What do recent clinical trials teach us? Rev Cardiovasc Med 2004;5(suppl 1):S3.

### Cardiopatia valvar

Borer JS, Bonow RO: Contemporary approach to aortic and mitral regurgitation. Circulation 2003;108:2432.

Boudoulas H: Etiology of valvular heart disease. Expert Rev Cardiovasc Ther 2003;1:523.

Carabello BA: Progress in mitral and aortic regurgitation. Prog Cardiovasc Dis 2001;43:457.

Enriquez-Sarano M, Tajik AJ: Clinical practice. Aortic regurgitation. N Engl J Med 2004;351:1539.

Freeman RV *et al*: Acquired aortic stenosis. Expert Rev Cardiovasc Ther 2004;2:107.

Ho SY: Anatomy of the mitral valve. Heart 2002;88(suppl 4):iv5.

### Doença arterial coronariana

Klein L, Gheorghiade M: Coronary artery disease and prevention of heart failure. Med Clin North Am 2004;88:1209.

Rohde LE, Lee RT: Pathophysiology of atherosclerotic plaque development and rupture: An overview. Semin Vasc Med 2003;3:347.

Saigo M *et al*: Role of thrombotic and fibrinolytic factors in acute coronary syndromes. Prog Cardiovasc Dis 2004;46:524.

Serkland L, Kusumoto FM: Pathophysiology of coronary artery disease. Res Staff Phys 2003;49:9.

### Doença pericárdica

Shabetai R: Pericardial effusion: Haemodynamic spectrum. Heart 2004; 90:255.

# Distúrbios cardiovasculares: doença vascular

11

*William F. Ganong, MD*

Este capítulo faz uma revisão da estrutura e do funcionamento normais do componente vascular do sistema cardiovascular e, em seguida, considera a fisiopatologia de três condições comuns encontradas com freqüência por profissionais médicos: aterosclerose, hipertensão e choque.

## ESTRUTURA E FUNCIONAMENTO NORMAIS DO SISTEMA VASCULAR

### ANATOMIA E HISTOLOGIA

Os vasos sanguíneos constituem um sistema fechado de condutores que transportam o sangue do coração aos tecidos e de volta ao coração. Todo o sangue flui através dos pulmões, porém a circulação sistêmica é constituída de vários circuitos diferentes em paralelo (Fig. 11.1). Esse fato permite uma ampla variação no fluxo sanguíneo sistêmico regional, sem alteração do fluxo sistêmico total.

As características dos vários tipos de vasos sanguíneos em humanos estão resumidas na Fig. 11.2. Pode-se notar que o diâmetro dos vasos diminui de forma proporcional ao aumento da sua quantidade no corpo, de modo que a área total da seção transversal aumenta.

Todos os vasos sanguíneos são revestidos por uma única camada de células endoteliais. Em conjunto, as células endoteliais constituem um importante órgão que secreta substâncias que afetam o diâmetro dos vasos e suprem o seu crescimento, que possibilitam o seu reparo quando lesados e formam novos vasos, que transportam sangue aos tecidos em crescimento.

#### Vasos arteriais

A aorta, as grandes artérias e as arteríolas são constituídas de uma camada externa de tecido conjuntivo, a **adventícia**, uma camada mediana de músculo liso, a **média** e uma camada interna, a **íntima**, contendo a camada de células endoteliais e algum tecido conjuntivo subendotelial.

As paredes da aorta e das grandes artérias contêm tecido elástico abundante, parte do qual está concentrado na **lâmina elástica interna**, uma faixa proeminente entre a íntima e a média e em outra faixa, a **lâmina elástica externa**, entre a média e a adventícia (Fig. 11.3). Os vasos são alargados pela força da ejeção cardíaca durante a sístole, e o tecido elástico permite a sua retração durante a diástole. Esse fato mantém a pressão diastólica e ajuda o movimento do sangue para adiante. As paredes das arteríolas contêm menos tecido elástico do que as artérias, porém uma quantidade proporcionalmente maior de músculo liso (Fig. 11.2). O músculo é amplamente inervado por fibras nervosas noradrenérgicas, de função constritora. Em alguns casos, existe uma inervação colinérgica, de função vasodilatadora. As artérias e as arteríolas oferecem considerável resistência ao fluxo de sangue e são conhecidas como os **vasos de resistência**.

#### Capilares

As porções terminais das arteríolas, algumas vezes chamadas de metarteríolas, desembocam nos **capilares**. Na sua porção proximal à corrente, as aberturas dos capilares são circundadas por **esfíncteres precapilares** do músculo liso. Há controvérsias acerca de as metarteríolas e os esfíncteres serem inervados. Os capilares, por sua vez, são constituídos de uma única camada de células endoteliais. Por fora dessas células são encontrados pericitos ocasionais e células fibrosas de função desconhecida (Fig. 11.4). Os capilares se anastomosam extensamente e, embora cada capilar tenha apenas 5 a 9 μm de diâmetro, a sua quantidade é tão grande que a área total de seção transversal de todos os capilares é de cerca de 4.500 $cm^2$.

Algumas substâncias atravessam as paredes capilares por transporte vesicular, um processo que envolve endocitose de plasma, movimento das vesículas formadas nesse trajeto através do citoplasma da célula endotelial e exocitose no lado do tecido. Entretanto, uma quantidade relativamente pequena de material é transportada dessa forma e a maior parte da troca de

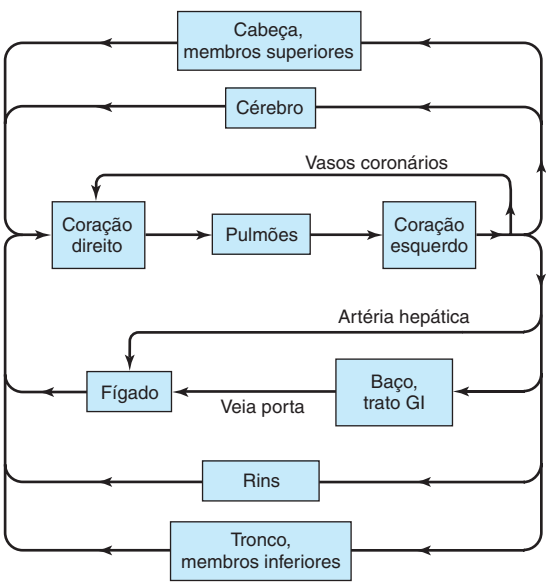
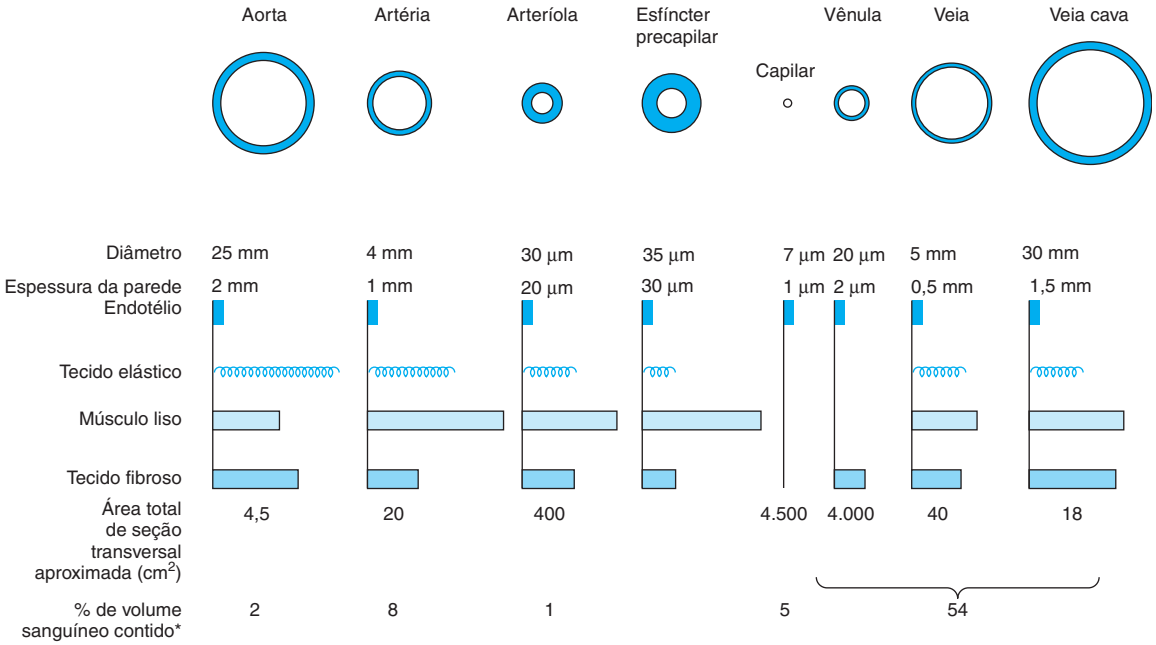



***Fig. 11.1*** Diagrama da circulação no adulto. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)




*Nos vasos sistêmicos. Há um adicional de 12% no coração e de 18% na circulação pulmonar.

***Fig. 11.2*** **Características dos vasos sanguíneos sistêmicos. As seções transversais dos vasos não estão reproduzidas em escala em razão da ampla variação de calibre, desde a aorta e a veia cava até os capilares.** (Modificado de Burton AC: Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels. Physiol Rev 1954;34:619.)

fluido e soluto ocorre nas junções entre as células endoteliais. No fígado, existem grandes espaços entre as células endoteliais (Cap. 14). Nos tecidos endócrinos, intestino delgado e rins, tecidos onde ocorre um importante fluxo de material através das paredes capilares, o citoplasma das células endoteliais é adelgaçado, formando intervalos conhecidos como fenestrações. Esses intervalos parecem ser envolvidos por uma membrana descontínua, que permite a passagem de substâncias de até cerca de 600 nm de diâmetro. No músculo esquelético, músculo cardíaco e em muitos outros tecidos, não ocorrem fenestrações, porém as junções entre as células endoteliais permitem a passagem de substâncias de até 10 nm de diâmetro. Finalmente, nos capilares do cérebro, existem junções íntimas, impermeáveis, entre as células endoteliais. Essas junções impermeáveis permitem muito pouco transporte passivo e representam um importante componente da barreira hematencefálica. A água e o $CO_2$ entram no cérebro com facilidade, porém o movimento da maioria das outras substâncias para dentro e para fora do tecido cerebral é feito principalmente por meio de proteínas de transporte nas células endoteliais.

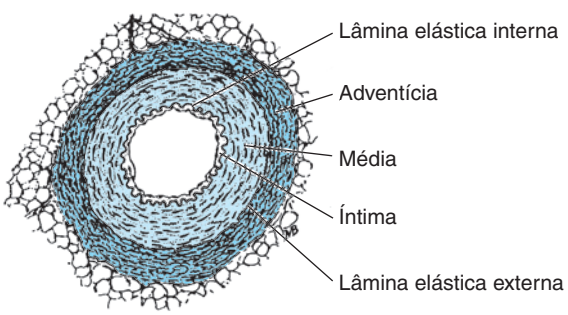



***Fig. 11.3*** **Seção transversal de uma artéria pequena.** (Modificado e reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

## Vênulas e veias

As vênulas são muito semelhantes aos capilares; elas possuem cerca de 2 µm de diâmetro e a sua área total de seção transversal é de 4.000 $cm^2$. Desembocam em veias que possuem pequenas quantidades de músculo liso e de tecido elástico nas suas paredes relativamente finas e apresentam, em média, 5 mm de diâmetro. As veias drenam nas veias cavas superior e inferior que, por sua vez, desembocam no átrio direito do coração. As paredes das veias, diferentemente daquelas das artérias e arteríolas, são facilmente distendidas e podem se expandir para abrigar mais sangue, sem que ocorra um aumento significativo na pressão intravascular. Portanto, elas são conhecidas como **vasos de capacitância**. São inervadas e o seu músculo liso pode se contrair em resposta ao estímulo noradrenérgico, impulsionando o sangue para o coração e para o lado arterial da circulação. A íntima das veias das extremidades sofre dobras intervaladas, para formar as valvas venosas que impedem o refluxo.

## Linfáticos

Os vasos linfáticos menores são constituídos de tubos endoteliais. O fluido parece penetrá-los através de junções frouxas entre as células endoteliais. Eles drenam em tubos endoteliais de maior calibre, que possuem valvas e paredes contráteis contendo músculo liso, de modo que o fluido no seu interior se movimenta centralmente. Os linfáticos centrais desembocam nas veias subclávias direita e esquerda. Portanto, o sistema linfático drena o excesso de fluido dos tecidos de volta ao sistema vascular.

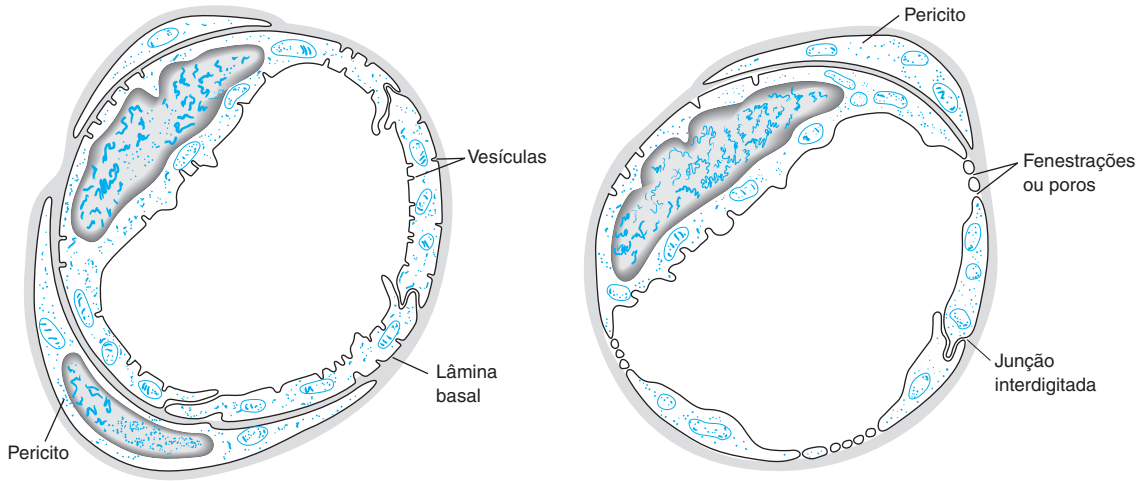



***Fig. 11.4*** Seções transversais dos capilares. **Esquerda:** capilar do tipo contínuo encontrado no músculo esquelético. **Direita:** capilar do tipo fenestrado. (Reproduzido, com autorização, de Fawcett DW: *Bloom and Fawcett*, Textbook of Histology, 11ª ed., Saunders, 1986.)

## AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Qual a diferença da composição da parede de uma arteríola para a parede de uma artéria?*
2. *Quais são as formas de transporte através da parede capilar? Em que órgão o transporte é maior?*
3. *Por que as veias são chamadas de vasos de capacitância?*

# FISIOLOGIA

## Considerações biofísicas

Em qualquer sistema constituído de uma bomba e de um sistema fechado de tubos, como o coração e os vasos sanguíneos, a pressão é proporcional ao produto da quantidade de fluido bombeada para o interior dos tubos pela resistência ao fluxo.

Pressão = fluxo x resistência

No sistema cardiovascular, essa expressão é traduzida para:

Pressão = débito cardíaco x resistência

Assim, a pressão sanguínea aumenta quando ocorre um aumento no débito cardíaco ou quando o diâmetro dos vasos sanguíneos (principalmente das arteríolas) é diminuído.

O fluxo nos vasos sanguíneos é laminar (*i. e.*, uma camada infinitamente fina de sangue próxima à parede vascular não se move, a próxima camada se move lentamente e a seguinte se move mais rapidamente, com o fluido mais rápido no centro). Geralmente o fluxo é regular e nenhum som é gerado. Entretanto, se o fluxo estiver acelerado se torna turbulento, quando uma **velocidade crítica** é alcançada. A constrição de um vaso sanguíneo ou de uma valva cardíaca produz um fluxo mais rápido na região estreitada, pois a energia cinética do fluxo é aumentada e a energia potencial é diminuída (**princípio de Bernoulli**). Dessa forma, a velocidade crítica é mais freqüentemente alcançada. A turbulência produz um som. O médico examinador escuta esse som através do estetoscópio como um **ruído** ou **um sopro**. Os dois termos costumam ser usados alternadamente, embora o termo "sopro" seja mais comumente aplicado ao som ouvido sobre o coração e o termo "ruído" ao som ouvido sobre os vasos sanguíneos. Os sons de Korotkoff ouvidos sobre uma artéria abaixo do manguito do aparelho de pressão sanguínea (ver discussão adiante) são um exemplo.

Os principais fatores que determinam o fluxo em um vaso sanguíneo são a diferença de pressão entre as suas duas extremidades, o raio do vaso e a viscosidade do sangue. A relação pode ser expressa matematicamente pela **fórmula de Poiseuille-Hagen**:

$$F = (P_A - P_B) \times \left(\frac{\pi}{8}\right) \times \left(\frac{1}{\eta}\right) \times \left(\frac{r^4}{L}\right)$$

onde

$F$ = fluxo
$P_A - P_B$ = diferença de pressão entre as duas extremidades do vaso
$\eta$ = viscosidade
$r$ = raio do vaso
$L$ = comprimento do vaso

Como o fluxo é igual à diferença de pressão dividida pela resistência (R),

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

Observa-se que o fluxo varia diretamente, e a pressão inversamente, à quarta potência do raio do vaso. Esse é o motivo pelo qual pequenas alterações no diâmetro das arteríolas, os principais vasos de resistência, causam grandes alterações na pressão. Por exemplo, quando o raio de um vaso dobra, a resistência é diminuída para 6% do seu valor anterior. Ao contrário, uma pequena diminuição no diâmetro da artéria produz um aumento relativamente marcante na pressão sanguínea. A viscosidade também produz um efeito, porém pequeno, exceto

quando em valores muito altos ou muito baixos. A viscosidade é alta na policitemia e baixa na anemia.

A relação entre a pressão de dilatação e a tensão da parede é mostrada na Fig. 11.5. Essa relação é conhecida como **lei de Laplace**. Ela diz que a tensão da parede (T) em uma víscera oca é igual ao produto da **pressão transmural** (P) pelo raio(r), dividido pela espessura da parede (w):

$$T = \frac{Pr}{w}$$

Em estruturas de paredes finas, a espessura da parede é irrelevante, porém em estruturas como as artérias tem um valor significativo. A pressão transmural é a pressão do interior da víscera menos a pressão do seu exterior, porém no corpo esta última é irrelevante. Portanto, em uma víscera oca dilatável, a pressão transmural de equilíbrio é igual à tensão da parede dividida pelos dois principais raios de curvatura do objeto ($r_1$ e $r_2$):

$$P = T\left(\frac{1}{r^1} + \frac{1}{r^2}\right)$$

A operação dessa lei nos pulmões é discutida no Cap. 9. Em um cilindro tal como um vaso sanguíneo, um dos raios é infinito, portanto

$$P = \frac{T}{r}$$

Assim, quanto menor o raio de um vaso, menor será a tensão da parede necessária para equilibrar a pressão de dilatação. Por exemplo, a tensão da parede na aorta se situa em torno de 170.000 dinas/cm$^2$ (17.000 N/m$^2$, no SI), enquanto nos capilares é de cerca de 16 dinas/cm$^2$ (1,6 N/m$^2$, no SI). Esse é o motivo pelo qual os delicados capilares de parede fina não entram em colapso. A lei de Laplace também se aplica ao coração. Quando o coração está dilatado, precisa desenvolver uma maior tensão na parede para funcionar. Conseqüentemente, o seu trabalho é aumentado.

Com estes princípios e com a Fig. 11.2 em mente, além do fato de que os principais locais de resistência vascular são as arteríolas, é possível entender as pressões nas várias partes

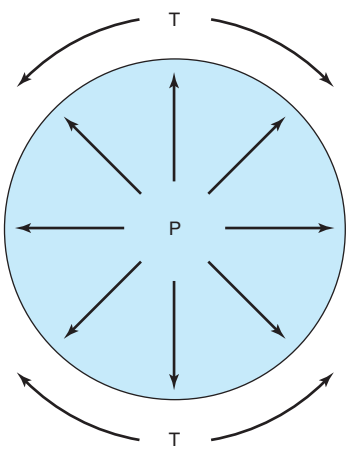



***Fig. 11.5*** Lei de Laplace. Em um objeto oco (p. ex., víscera, vaso sanguíneo), a pressão de dilatação (P) se iguala à tensão da parede (T). (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

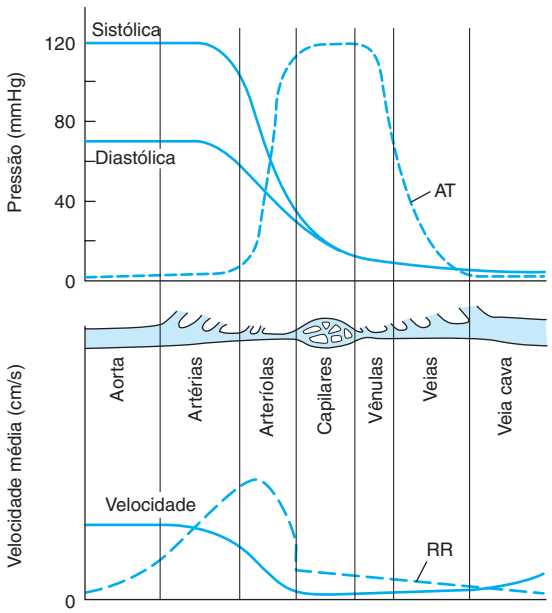



***Fig. 11.6*** Diagrama das alterações na pressão e na velocidade conforme a passagem do fluxo sanguíneo através da circulação sistêmica. (AT, área total da seção transversal dos vasos, que aumenta de 4,5 cm$^2$ na aorta para 4.500 cm$^2$ nos capilares [Fig. 11.2]; RR, resistência relativa, que é mais elevada nas arteríolas.) (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

do sistema vascular (Fig. 11.6) e a velocidade do fluxo no seu interior. As pressões sistólica e diastólica na aorta e nas grandes artérias são estáveis e ocorre uma ampla variação da pressão de pulso. A pressão normal em adultos jovens saudáveis é de cerca de 120/80 mmHg. Nas arteríolas há uma queda brusca, de modo que a pressão na entrada dos capilares é de cerca de 37 mmHg e a pressão de pulso desaparece. Nas extremidades dos capilares, ela oscila em torno de 17 mmHg e cai proporcionalmente no sistema venoso para cerca de 5 mmHg na entrada da veia cava, no átrio direito. A velocidade diminui nas arteríolas, é baixa nos capilares em virtude da grande área total de seção transversal e se eleva novamente nas grandes veias.

As pressões mencionadas anteriormente correspondem, é claro, àquelas registradas na posição supina. Em virtude do peso do sangue, na posição ereta ocorre um aumento na pressão, tanto nas artérias quanto nas veias, de 0,77 mmHg para cada centímetro que ela é medida abaixo do coração e uma diminuição correspondente de 0,77 mmHg para cada centímetro acima do coração. Portanto, quando a pressão arterial média ao nível do coração é de 100 mmHg, a pressão arterial média em uma grande artéria do pé de um adulto de estatura média ereto é de cerca de 180 mmHg e na sua cabeça cerca de 62 mmHg.

## Medição da pressão arterial

A pressão arterial pode ser medida diretamente inserindo-se uma agulha em uma artéria. Alternativamente, ela pode ser medida pelo método auscultatório. O familiar manguito inflável, acoplado a um manômetro, é colocado em torno do braço ao nível do coração e um estetoscópio é posicionado sobre a artéria braquial abaixo do manguito. O manguito é inflado até bem acima da pressão sistólica esperada e, em seguida, esvaziado lentamente. Na pressão sistólica, um suave som é ouvi-

do conforme o sangue começa a passar pelo manguito. Com a queda subseqüente da pressão, o som se torna mais alto e, em seguida, fraco e amortecido, antes de finalmente desaparecer. Estes são os **sons de Korotkoff**, que são produzidos pelo fluxo turbulento na artéria braquial. A alteração do som, de pontuado para amortecido, ocorre quando o sangue começa a passar continuamente sob o manguito, mesmo com a artéria ainda parcialmente comprimida. O fluxo contínuo apresenta uma qualidade de audição distinta do fluxo interrompido. Finalmente, na pressão diastólica, o som desaparece. Embora a pressão diastólica medida diretamente com um cateter na artéria braquial se correlacione melhor com o desaparecimento do som em adultos normais, em crianças e após o exercício ela se correlaciona melhor com o momento em que o som se torna amortecido.

Os manômetros utilizados na medição da pressão sanguínea e de outras pressões usam classicamente uma coluna de mercúrio. Entretanto, o mercúrio é tóxico e equipamentos aneróides e elétricos, pelo menos tão ou mais precisos, estão atualmente disponíveis. Conseqüentemente, os manômetros de mercúrio vêm sendo banidos nos Países Baixos, na Escandinávia e em muitos centros de saúde dos EUA, entre os quais a Clínica Mayo. As pressões continuarão, sem dúvida, a ser expressas em milímetros de mercúrio em muitos lugares, porém também serão avaliadas por manômetros que não contêm mercúrio.

### Pressão arterial normal

A pressão arterial normal, na artéria braquial ao nível do coração em adultos jovens saudáveis, é de cerca de 120/80 mmHg. Ela é afetada por diversos fatores, incluindo emoção e ansiedade, e, em alguns indivíduos, é mais alta quando medida por um médico na clínica do que quando medida durante atividades normais em casa **("hipertensão provocada pelo jaleco branco")**. As pressões sistólica e diastólica normalmente caem para até 20 mmHg durante o sono. Portanto, indivíduos normais são conhecidos como "mergulhadores". Em indivíduos com hipertensão, a queda durante o sono é reduzida ou ausente (*i. e.*, hipertensos são "não-mergulhadores").

É consenso geral que a pressão sanguínea aumenta com o avanço da idade, porém existe uma incerteza a respeito da magnitude desse aumento, pois a hipertensão é uma doença comum cuja incidência também aumenta com o avanço da idade. Entretanto, indivíduos que apresentam pressão sanguínea sistólica < 120 mmHg na faixa etária entre 50 e 60 anos e nunca desenvolveram hipertensão clínica ainda mostram um aumento da pressão sistólica ao longo da vida (Fig. 11.7). Essa elevação pode representar o valor mais próximo do aumento em indivíduos normais. Aqueles com hipertensão branda não-tratada apresentam uma elevação significativamente mais rápida da pressão sistólica. Em ambos os grupos, a pressão diastólica também aumenta, porém começa a cair na meia-idade, conforme aumenta a rigidez das artérias. Como conseqüência, a pressão de pulso aumenta com o avanço da idade.

É interessante o fato de que as pressões sanguíneas sistólica e diastólica são mais baixas em mulheres jovens do que em homens jovens até a faixa etária entre 55 e 65 anos, depois da qual se tornam comparáveis. Como existe uma correlação positiva entre pressão sanguínea e a incidência de ataque cardíaco e choque (ver discussão adiante), a pressão sanguínea menor apresentada pelas mulheres antes da menopausa pode ser uma das razões pela qual as mulheres, em média, vivem mais do que os homens.

### Circulação capilar

Nos capilares, a velocidade do fluxo sanguíneo é diminuída, pois, embora o diâmetro de cada vaso seja pequeno, existe uma grande área total de seção transversal. É no leito capilar que os nutrientes se evadem e os resíduos entram na circulação. As forças responsáveis pelo movimento de soluto e solvente através das paredes capilares são chamadas de **forças de Starling**, em homenagem ao fisiologista que as descreveu pela primeira vez e que investigou suas funções. São elas, a diferença de pressão hidrostática através da parede capilar (pressão capilar menos pressão tissular) e o gradiente de pressão osmótica através da parede capilar (pressão oncótica capilar menos pressão oncótica tissular). O gradiente de pressão ocorre de dentro para fora do vaso, porque a pressão tissular é baixa, e o gradiente oncótico acontece de fora para dentro, pois as grandes moléculas presentes no sangue não atravessam a parede capilar. A maior parte do transporte total de substâncias para fora de um capilar típico ocorre, obviamente, na sua extremidade arteriolar, onde a pressão é de cerca de 37 mmHg (Fig. 11.8). Por outro lado, o gradiente de pressão oncótica dirigido de fora para dentro é maior na extremidade venular, pois enquanto flui pelos capilares, o fluido penetra nos tecidos e as partículas osmoticamente ativas presentes no sangue estão mais concentradas na extremidade venular. Portanto, o fluxo líquido ocorre para fora do capilar na extremidade arteriolar e para dentro do capilar na extremidade venosa. Qualquer excesso de soluto e solvente nos tecidos é recolhido pelos vasos linfáticos e levado à circulação venosa pelos ductos linfáticos principais. O fluxo nos vasos linfáticos de pequeno calibre é passivo, porém nos ductos linfáticos maiores existem valvas e as suas paredes contraem.

## REGULAÇÃO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Considerando a natureza vital do sistema cardiovascular na manutenção do fluxo sanguíneo para os órgãos essenciais e na adequação do fluxo, de modo que esse seja aumentado nos tecidos ativos e diminuído nos tecidos inativos, não é surpresa que os mecanismos reguladores cardiovasculares tenham evoluído. As adaptações cardiovasculares são efetuadas pela alteração do débito da bomba (o coração), pela variação do diâmetro dos vasos de resistência (principalmente as arteríolas) e pela alteração da quantidade de sangue acumulada nos vasos de capacitância (as veias).

A regulação do débito cardíaco foi discutida no Cap. 10. O calibre das arteríolas é regulado por metabólitos vasodilatadores produzidos em tecidos metabolicamente ativos, pelo processo de auto-regulação, por uma variedade de substâncias vasorregulatórias produzidas pelas células endoteliais, por hormônios vasoativos circulantes e por um sistema de nervos vasomotores para os vasos sanguíneos e o coração. A descarga nos nervos vasomotores é regulada por realimentação (*feedback*), pelos barorreceptores do seio carotídeo e do arco aórtico, que monitoram a pressão nas artérias (sistema barorreceptor de alta pressão), e pelos barorreceptores do átrio cardíaco e das grandes veias (sistema barorreceptor de baixa pressão).

### Metabólitos vasodilatadores

Várias alterações metabólicas em tecidos ativos produzem substâncias que dilatam os vasos alimentadores dos tecidos. Esse fato garante o fluxo sanguíneo aumentado, necessário para suportar a atividade tissular elevada. Um vasodilatador impor-

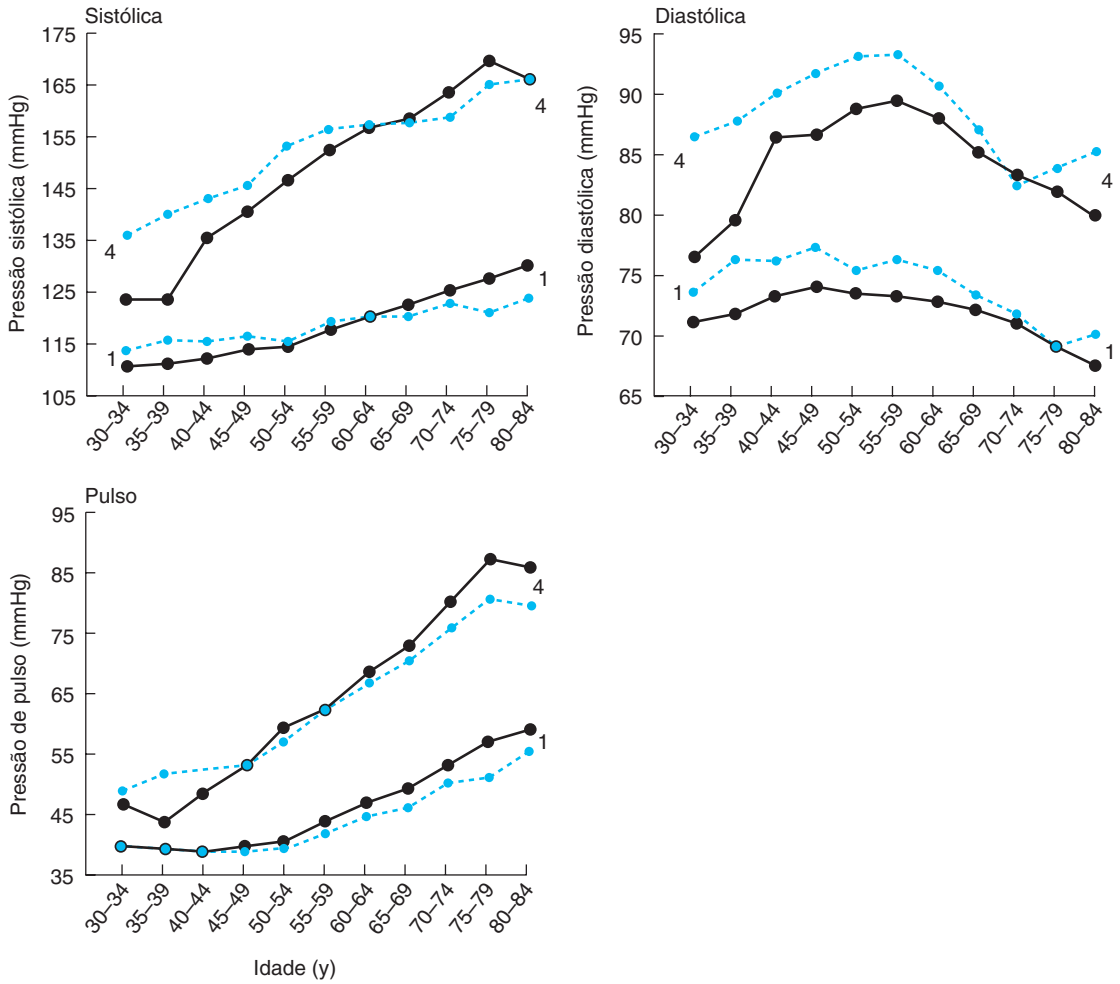



***Fig. 11.7*** Efeitos da idade e do sexo nas pressões sistólica, diastólica e de pulso em seres humanos. Os dados advêm de um grupo numeroso de indivíduos estudados a cada 2 anos durante as suas vidas adultas. Grupo 1: indivíduos que apresentaram pressão sanguínea sistólica < 120 mmHg entre as idades de 50 e 60 anos. Grupo 4: indivíduos que apresentaram pressão sanguínea sistólica ≥ 160 mmHg entre as idades de 50 e 60 anos e que não receberam tratamento para hipertensão (*i. e.*, indivíduos com hipertensão branda não-tratada). Os valores das mulheres são mostrados em linhas pretas sólidas e os dos homens, em linhas coloridas tracejadas. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Franklin SS et al.: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: The Framingham Heart Study. Circulation 1997;96:308.)

tante é o $CO_2$; um outro é o $K^+$, e a adenosina também dilata vasos sanguíneos em alguns tecidos. Além disso, o aumento da temperatura e a queda do pH, que ocorrem em alguns tecidos metabolicamente ativos, apresentam um efeito vasodilatador.

## Auto-regulação

Diversos tecidos possuem a habilidade de manter um fluxo sanguíneo relativamente constante durante alterações na pressão de perfusão; esse processo é chamado de **auto-regulação**. A base fisiológica da auto-regulação não está esclarecida. Um fator a ser considerado é a resposta miogênica para distender o músculo liso nas arteríolas; conforme a pressão no interior de um vaso aumenta, o seu músculo liso é distendido e a sua resposta é a contração. O músculo liso contrai na ausência de inervação extrínseca. Um outro fator importante pode ser o acúmulo de metabólitos vasodilatadores; quando o fluxo para um tecido é reduzido, os metabólitos não são eliminados e se acumulam, inclusive na ausência de atividade aumentada.

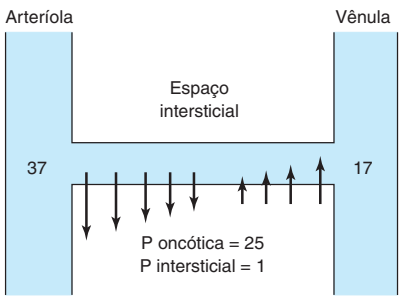



***Fig. 11.8*** Representação esquemática de gradientes de pressão (P) através da parede de um capilar de um músculo. Os números mostrados nas extremidades arteriolar e venular do capilar representam as pressões hidrostáticas em milímetros de mercúrio nesses locais. As setas indicam a magnitude aproximada e a direção do movimento do fluido. Nesse exemplo, a pressão diferencial na extremidade arteriolar do capilar é de 11 mmHg ([37-1] – 25), de dentro para fora; na extremidade oposta, é de 9 mmHg (25 – [17-1]), de fora para dentro. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

## Substâncias secretadas pelo endotélio

Os vasos sanguíneos são revestidos por uma camada contínua de células endoteliais e essas células desempenham um papel vital na regulação das funções vasculares. Elas reagem a alterações de fluxo (força de cisalhamento), ao estiramento, a uma variedade de substâncias circulantes e mediadores inflamatórios. Em resposta a esses estímulos, secretam substâncias vasoativas e reguladoras de crescimento. Os fatores de crescimento regulam o desenvolvimento vascular e são importantes em diversas doenças. As substâncias vasoativas produzidas pelo endotélio geralmente agem de forma parácrina, para regular o tônus vascular local. Essas incluem as prostaglandinas, como a prostaciclina e também os tromboxanos, o óxido nítrico e as endotelinas.

### A. Prostaglandinas e Tromboxanos

A prostaciclina é produzida pelas células endoteliais e o tromboxano $A_2$ pelas plaquetas, a partir do seu precursor comum, o ácido araquidônico. O tromboxano $A_2$ induz a agregação de plaquetas e a vasoconstrição, enquanto a prostaciclina promove a vasodilatação. O equilíbrio entre as duas é um dos mecanismos que favorece a vasoconstrição local e a formação de coágulos em regiões de comprometimento vascular, enquanto impede a sua expansão, mantendo dessa forma o fluxo normal nas áreas vizinhas não-comprometidas. O equilíbrio entre o tromboxano $A_2$ das plaquetas e a prostaciclina endotelial pode ser alterado pela administração de baixas doses de ácido acetilsalicílico. O tromboxano $A_2$ e a prostaciclina são ambos produzidos a partir do ácido araquidônico através da via da ciclooxigenase. O ácido acetilsalicílico produz a inibição irreversível da ciclooxigenase. Entretanto, as células endoteliais produzem mais ciclooxigenase em poucas horas, enquanto as plaquetas circulantes não o fazem, assim, a nova quantidade de ciclooxigenase produzida pelas plaquetas aparece apenas quando novas plaquetas entram na circulação após um período de dias. Portanto, a administração crônica de pequenas doses de ácido acetilsalicílico reduz a coagulação intravascular por períodos prolongados e é importante na prevenção de infartos do miocárdio, angina instável, ataques isquêmicos transitórios e choque.

### B. Óxido Nítrico

A produção de um potente vasodilatador pelas células endoteliais foi inicialmente aventada quando se observou que a remoção do endotélio dos anéis de tecido arterial convertia a resposta à acetilcolina, normalmente dilatadora, em uma resposta constritora. O agente responsável foi inicialmente chamado de **fator relaxante derivado do endotélio**, porém é conhecido atualmente como **óxido nítrico (ON)**. O ON é produzido a partir da arginina (Fig. 11.9) em uma reação catalisada pela **óxido nítrico sintase (ONS)**. Foram clonadas três formas da ONS: a ONS1, encontrada no sistema nervoso; a ONS2, encontrada em macrófagos e em células imunes relacionadas e a ONS3, encontrada nas células endoteliais. A ONS1 e a ONS3 são ativadas por agentes que aumentam o $Ca^{2+}$ intracelular, incluindo os vasodilatadores acetilcolina e bradicinina, enquanto a ONS2 é ativada por citocinas. O ON formado nas células endoteliais se difunde para as células do músculo liso do tecido vascular adjacente, onde ativa a guanililciclase solúvel, produzindo guanosina monofosfato cíclica (GMPc; Fig. 11.9). A GMPc medeia o relaxamento do músculo liso vascular.

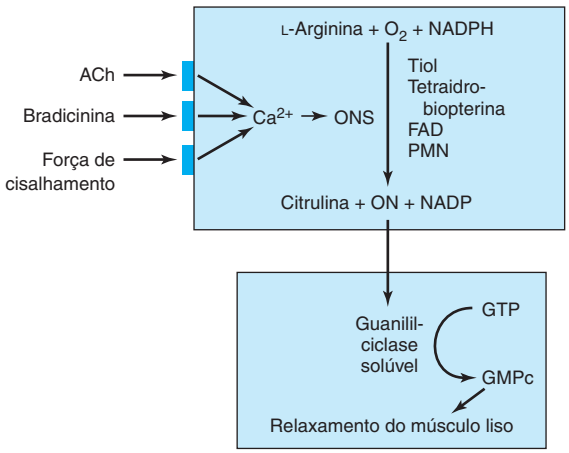



***Fig. 11.9*** Síntese de óxido nítrico (ON) a partir da arginina em células endoteliais e sua ação via estimulação da guanililciclase solúvel e geração da guanosina monofosfato cíclica (GMPc), para produzir relaxamento nas células do músculo liso do sistema vascular. A forma endotelial da óxido nítrico sintase (ONS) é ativada pelo $Ca^{2+}$ intracelular aumentado e uma elevação no $Ca^{2+}$ é produzida pela acetilcolina (ACh), pela bradicinina ou pela força de cisalhamento agindo na membrana celular. O tiol, a tetraidrobiopterina, o dinucleotídio de flavina e adenina (FAD) e o mononucleotídio de flavina (FMN) são co-fatores necessários. GTP, trifosfato de guanosina. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

Os vasodilatadores que agem por intermédio do ON *in vivo* incluem não apenas a acetilcolina e a bradicinina, como também o polipeptídio intestinal vasoativo (PIV), a substância P e alguns outros polipeptídios. Além disso, várias substâncias que produzem vasoconstrição *in vivo* poderiam ter um efeito vasoconstritor bem maior se não liberassem, ao mesmo tempo, ON. Em conseqüência, o ON é um importante regulador local do fluxo sanguíneo. O seu amplo papel na regulação do sistema vascular é comprovado pelo fato de que a infusão de aminoácidos análogos à arginina, que inibem a ONS, causam um aumento na pressão sanguínea. Portanto, parece que a ONS está agindo de forma crônica para manter o sistema vascular dilatado.

O ON é responsável, em grande parte, pela hiperemia reativa, pela vasodilatação e pelo fluxo sanguíneo aumentado, que ocorre em tecidos e órgãos, após a remoção de uma obstrução transitória do fornecimento sanguíneo. Esse fato pode ser observado no antebraço, após a oclusão do suprimento sanguíneo acima do cotovelo e pode ser quantificado medindo-se o aumento no volume do antebraço por pletismografia. A vasodilatação dependente de ON também pode ser avaliada clinicamente pela determinação da resposta dilatadora a doses intra-arteriais gradativas de acetilcolina.

O ON está presente em diversos tecidos além do sistema vascular. A sua função em alguns desses tecidos é discutida em outros capítulos deste livro.

### C. Endotelinas

As células endoteliais também produzem endotelina-1 (ET-1), o mais potente agente vasoconstritor já descoberto. Três endotelinas intimamente relacionadas foram identificadas em mamíferos: a ET-1, a endotelina-2 (ET-2) e a endotelina-3 (ET-3). Todas são polipeptídios relacionados com as sarafotoxinas, po-

lipeptídios encontrados em venenos de cobra. Contêm 21 resíduos de aminoácidos e duas pontes dissulfídricas (Fig. 11.10). Todas são aparentemente liberadas a partir de pró-hormônios maiores (grandes endotelinas) pelas enzimas conversoras de endotelina. A ET-2 e a ET-3 são encontradas no intestino e nos rins e esta última também pode ser encontrada no cérebro. As suas funções nesses órgãos não estão esclarecidas. Nas células endoteliais, uma parte da ET-1 produzida entra na circulação, porém a maior parte se difunde para o músculo liso ao redor. Portanto, a ET-1 é primariamente um vasoconstritor local atuando de forma parácrina.

## Hormônios circulantes que afetam o músculo liso vascular

Os hormônios da circulação que causam efeitos gerais no sistema vascular são vasoconstritores e vasodilatadores. Os principais vasoconstritores são a norepinefrina e a epinefrina (ver Cap. 12), a vasopressina (Cap. 19) e a angiotensina II (Cap. 21). Os principais vasodilatadores são o peptídio intestinal vasoativo (PIV; ver Cap. 13), as cininas e os peptídios natriuréticos.

### A. Cininas

As cininas são dois polipeptídios vasodilatadores relacionados, conhecidos como **bradicinina** e **lisilbradicinina** (Fig. 11.11). O decapeptídio lisilbradicinina pode ser convertido ao nonapeptídio bradicinina pela aminopeptidase. Ambos são metabolizados a fragmentos inativos pela carboxipeptidase cininase I ou pela dipeptidilcarboxipeptidase cininase II. A cininase II e a enzima conversora de angiotensina são a mesma enzima, portanto a inibição da enzima conversora de angiotensina durante o tratamento da hipertensão ou da insuficiência cardíaca aumenta a quantidade de cininas no plasma e nos tecidos.

As cininas são formadas a partir de dois **cininogênios**: cininogênio de alto peso molecular (HMW) e cininogênio de baixo peso molecular (LMW). Estas proteínas precursoras de cinina são produtos de um único gene produzido por junção (*splicing*) alternativa. As proteases responsáveis pela clivagem de cininogênios são as **calicreínas**, uma família de enzimas codificada em humanos por três genes situados no cromossomo 19.

A lisilbradicinina e a bradicinina são primariamente hormônios tissulares produzidos, por exemplo, pelos rins e pelas glândulas ativamente secretoras, porém pequenas quantidades também são encontradas no sangue circulante. Elas agem sobre dois receptores, $B_1$ e $B_2$, ambos ligados às proteínas G. As cininas incrementam o fluxo para as glândulas ativamente secretoras produzindo vasodilatação e, quando injetadas de forma sistêmica, se constituem em vasodilatadores relativamente potentes.

### B. Hormônios Natriuréticos

O **peptídio natriurético atrial (PNA)** é um polipeptídio constituído de 28 resíduos de aminoácidos secretados pelo átrio, quando os miócitos atriais são distendidos. O **peptídio natriurético cerebral (PNB)** foi originalmente isolado do cérebro de animais de laboratório, porém em humanos ele é secretado pelos miócitos ventriculares e é comumente denominado de **peptídio natriurético do tipo β**. O **PNC**, um terceiro tipo de peptídio natriurético, também é encontrado em humanos. Esses peptídios causam natriurese, provavelmente em razão do aumento da taxa de filtração glomerular, que por sua vez causa excreção de sal e água, reduzindo o volume sanguíneo e aliviando o estiramento dos miócitos atriais. Eles contrariam os efeitos pressores da angiotensina II e de outros hormônios pressores. Agem aumentando a concentração de GMPc intracelular. Todos os três apresentam atividade vasodilatadora, porém o PNC parece diferir no fato de induzir um maior efeito nas veias do que nas arteríolas. A sua função fisiológica ainda não foi esclarecida. Entretanto, seus níveis circulantes estão aumentados na insuficiência cardíaca congestiva e a avaliação do peptídio do tipo β circulante tem sido mais utilizada no diagnóstico diferencial e na avaliação da insuficiência cardíaca. Todos esses três peptídios natriuréticos são encontrados em vários outros tecidos além do coração.

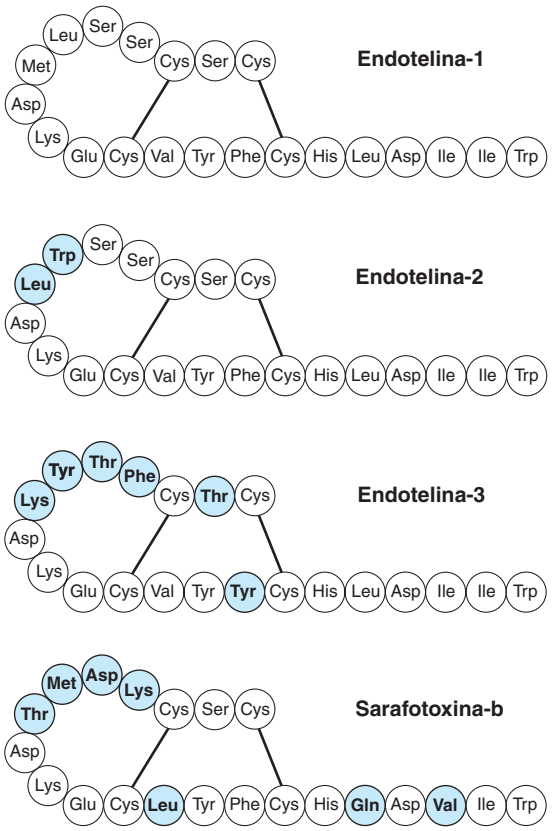



***Fig. 11.10*** Estrutura das endotelinas humanas e uma das sarafotoxinas do veneno de cobra. Os resíduos de aminoácidos que diferem da endotelina-1 são mostrados em cor. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

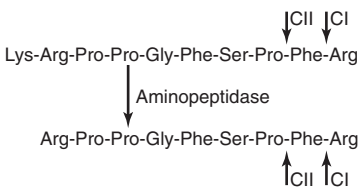



***Fig. 11.11*** Cininas. A lisilbradicinina (em cima) pode ser convertida em bradicinina (embaixo) pela aminopeptidase. Os peptídios são inativados pela cininase I (CI) ou pela cininase II (CII) nos locais indicados pelas setas pequenas. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

Um hormônio natriurético adicional, que age inibindo a adenosina trifosfatase (ATPase) $Na^+$-$K^+$, está presente na circulação, porém ele aumenta, em vez de diminuir, a pressão sanguínea. Existem evidências substanciais de que esse hormônio é, na verdade, a ouabaína e que é secretado pelas glândulas supra-renais.

## Controle neural via sistema vasomotor simpático

Os fatores que afetam o calibre das arteríolas no corpo e, portanto, a resistência periférica e o fluxo sanguíneo tissular, são resumidos no Quadro 11.1. Essa lista inclui os fatores discutidos anteriormente, além de uns poucos polipeptídios adicionais que apresentam efeitos menores ou especiais. Ela também inclui o controle da pressão sanguínea por nervos vasomotores simpáticos noradrenérgicos, e, em alguns casos, colinérgicos, para as arteríolas. Além do extenso suprimento nervoso para esse vasos de resistência, ocorre uma inervação moderada dos vasos de capacitância.

A descarga dos nervos vasomotores noradrenérgicos causa constrição das arteríolas atendidas pelos nervos e, se a descarga for geral em vez de local, ocorre um aumento na pressão sanguínea. Além disso, a descarga dos nervos noradrenérgicos simpáticos que atendem ao coração eleva a pressão sanguínea, através do aumento da força e da freqüência de contração cardíacas (efeitos inotrópico e cronotrópico), do aumento do volume de batimento e do débito cardíaco. O estímulo noradrenérgico também inibe o efeito do estímulo vagal, que normalmente desacelera o coração e reduz o débito cardíaco.

***Quadro 11.1*** Resumo de fatores que afetam o calibre das arteríolas

**Constrição**
- *Fatores locais*
  - Temperatura local diminuída
  - Auto-regulação
  - Serotonina liberada localmente por plaquetas
- *Produtos das células endoteliais*
  - Endotelina-1
- *Hormônios*
  - Norepinefrina
  - Epinefrina (exceto no músculo esquelético e fígado)
  - Vasopressina arginina
  - Angiotensina II
  - Inibidora da $Na^+$-$K^+$ ATPase circulante
  - Neuropeptídio Y
- *Controle neural*
  - Descarga aumentada dos nervos vasomotores noradrenérgicos

**Dilatação**
- *Fatores locais*
  - $CO_2$, $K^+$, adenosina e lactato aumentados
  - $O_2$ diminuído
  - pH local diminuído
  - Temperatura local aumentada
  - Produtos da célula endotelial
  - Óxido nítrico
- *Hormônios*
  - Peptídio intestinal vasoativo
  - PRGCα (peptídio relacionado com o gene da calcitonina, forma α)
  - Substância P
  - Histamina
  - Cininas
  - Peptídios natriuréticos (PNA, PNB, PNC)
  - Epinefrina no músculo esquelético e fígado
- *Controle neural*
  - Ativação de fibras dilatadoras colinérgicas para o músculo esquelético
  - Descarga diminuída de nervos vasomotores noradrenérgicos

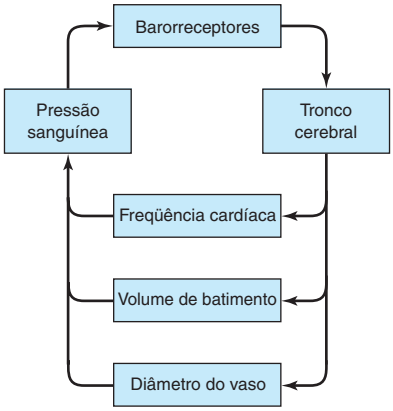



***Fig. 11.12*** Regulação por realimentação (*feedback*) da pressão sanguínea sistêmica por barorreceptores. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

O principal controle da descarga vasomotora é a regulação por realimentação via barorreceptores nas porções de alta e de baixa pressões do sistema circulatório (Fig. 11.12). Os barorreceptores são terminações nervosas sensíveis à distensão, localizados nos seios carotídeos e no arco aórtico do lado arterial, nas paredes das grandes veias e no átrio cardíaco do lado venoso. As fibras nervosas fornecem impulsos aos nervos cranianos IX e X para o bulbo, onde as fibras terminam no núcleo do trato solitário (Fig. 11.13). A partir do núcleo, neurônios de segunda ordem passam para a porção caudal do bulbo ventrolateral e adjacências. Daquele ponto, neurônios inibitórios de terceira ordem passam para o bulbo ventrolateral rostral, a região dos corpos celulares dos neurônios que controla a pressão sanguínea. Os axônios desses neurônios penetram na medula espinhal e inervam os corpos celulares dos neurônios simpáticos pré-ganglionares reguladores da pressão sanguínea, na coluna cinzenta intermediolateral da medula espinhal. Os axônios dos neurônios pré-ganglionares deixam a medula espinhal e estabelecem sinapse com os neurônios pós-ganglionares da cadeia ganglionar e dos gânglios colaterais, assim como com as células secretoras de catecolamina da medula supra-renal. Os axônios dos neurônios pós-ganglionares noradrenérgicos inervam os vasos sanguíneos e o coração. Essas vias e os prováveis mediadores sinápticos de cada sinapse da cadeia são mostrados na Fig. 11.13. É importante observar, particularmente, que a atividade aumentada dos aferentes barorreceptores produzida pela elevação da pressão sanguínea inibe o fluxo vasomotor simpático, enquanto a descarga diminuída dos aferentes barorreceptores estimula o fluxo vasomotor simpático. Isso ocorre devido à ligação inibitória entre a porção caudal do bulbo ventrolateral e o bulbo ventrolateral rostral feita pelo neurônio secretor de ácido γ-aminobutírico. Além disso, a descarga de barorreceptores aumentada estimula os aferentes do núcleo do trato solitário para o núcleo motor dorsal do vago e para o núcleo ambíguo. Esse fato aumenta a descarga vagal para o coração, desacelerando a freqüência e reduzindo o débito cardíacos.

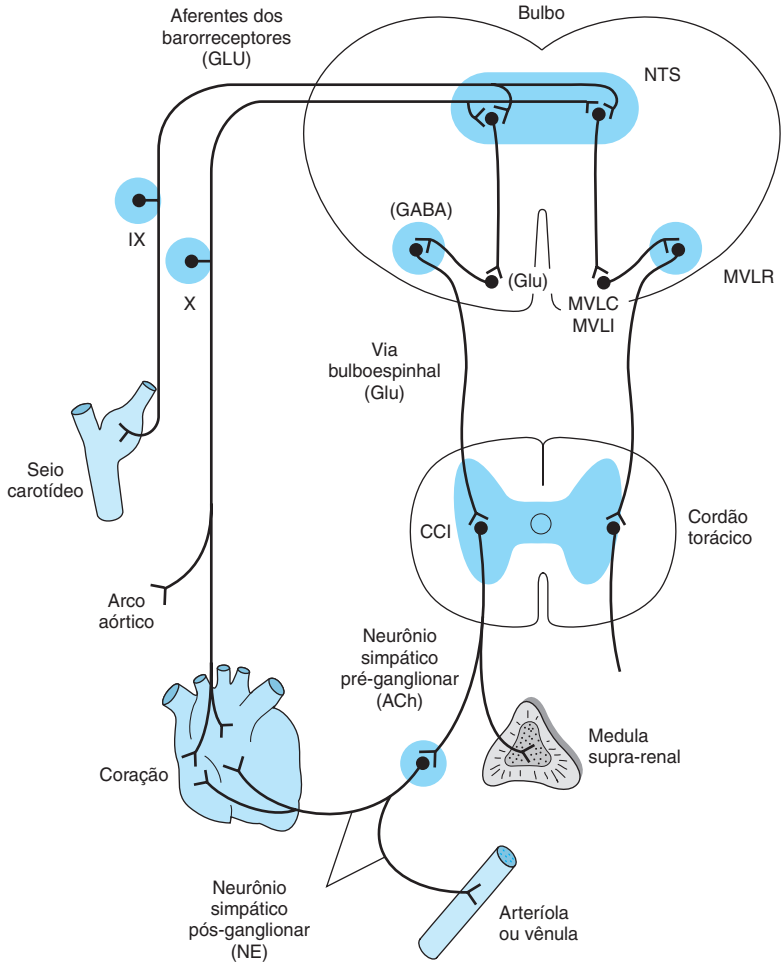



***Fig. 11.13*** Vias básicas envolvidas no controle bulbar da pressão sanguínea. As vias eferentes vagais para o coração não estão representadas. Os prováveis neurotransmissores das vias estão indicados entre parênteses. (ACh, acetilcolina; GABA, ácido γ-aminobutírico; Glu, glutamato; NE, norepinefrina; MVLC, MVLI e MVLR, bulbo ventrolateral caudal, intermediário e rostral, respectivamente; CCI, coluna cinzenta intermediolateral; IX, nervo glossofaríngeo; NTS, núcleo do trato solitário; X, nervo vago.) (Modificado de Reis DJ *et al.*: Role of adrenaline neurons of the ventrolateral medulla [the C group] in the tonic and phasic control of arterial pressure. Clin Exp Hypertens [A] 1994;6:221.)

Existem circuitos recíprocos auxiliares entre o núcleo do trato solitário e as porções mais dorsais do tronco cerebral e do hipotálamo, que facilitam e ajustam a resposta da via de barorreceptores, porém a regulação neural primária da pressão sanguínea é mediada pela via de barorreceptores no bulbo.

Além dos efeitos diretos sobre a descarga vasomotora, a via de barorreceptores induz alterações em funções endócrinas que aumentam o valor homeostático das respostas dos próprios barorreceptores. A secreção medular supra-renal é aumentada pela descarga do sistema nervoso simpático, embora a contribuição das catecolaminas circulantes para o aumento da pressão sanguínea seja relativamente pequena. A descarga simpática aumentada também incrementa a secreção de renina pelos rins; o aumento resultante no nível de angiotensina II circulante não apenas age diretamente sobre o músculo liso vascular para causar constrição, como também eleva a secreção de aldosterona. Esta, por sua vez, aumenta a retenção de $Na^+$ e água, expandindo o volume do fluido extracelular. Associado à descarga vasomotora elevada também ocorre um aumento na secreção de vasopressina. Esta é mediada por uma via desde o bulbo até o hipotálamo. A vasopressina expande o volume total de água no corpo e, dessa forma, ajuda a restaurar o volume do fluido extracelular, apesar de sua contribuição ser relativamente pequena.

A função dos barorreceptores pode ser testada em animais de laboratório e judicialmente em humanos, através da infusão de diferentes doses do fármaco pressor fenilefrina, avaliando a cada dose, a desaceleração do batimento cardíaco pela determinação do intervalo entre as ondas R (intervalo RR) do ECG. Um exemplo de resultados desse tipo de teste é mostrado na Fig. 11.14.

## Sistema vasodilatador simpático

Além do sistema vasoconstritor simpático, parece existir um sistema vasodilatador simpático que consiste em neurônios anatomicamente simpáticos, porém funcionalmente colinérgicos, que inervam os vasos sanguíneos do músculo esquelético. Esse sistema é ativado por uma via que vai do córtex cerebral através do hipotálamo e da medula, sem interrupção, até a coluna

cinzenta intermediolateral da medula espinhal. A função do sistema e a sua importância no controle cardiovascular permanecem ainda como questões em debate, porém ele pode ser responsável pela queda aguda na pressão sanguínea e pelo desmaio que podem ocorrer em associação a uma emoção intensa.

### AUTO-AVALIAÇÃO

4. *Por que pequenas alterações no diâmetro das arteríolas levam a efeitos relativamente importantes na pressão sanguínea?*
5. *Por que a velocidade do fluxo sanguíneo diminui marcantemente nos capilares e, em seguida, aumenta nas veias?*
6. *Que categorias de fatores estão envolvidas na regulação do diâmetro das arteríolas?*
7. *Através de que mecanismo o ON, produzido pelas células endoteliais, age como um vasodilatador?*
8. *Quais são os principais hormônios vasoconstritores e vasodilatadores?*
9. *Qual é o papel dos barorreceptores na regulação por realimentação (*feedback*) das porções do sistema circulatório de alta e de baixa pressões?*

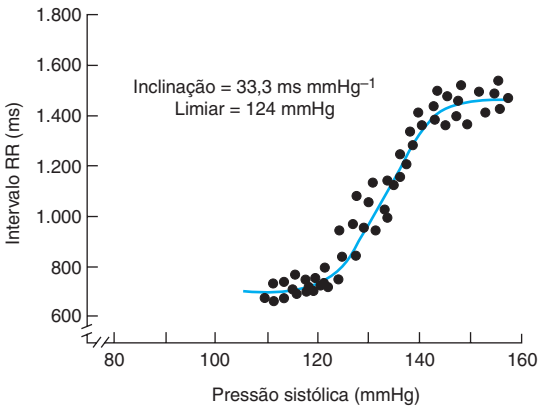



***Fig. 11.14*** Redução da freqüência cardíaca mediada pelo barorreflexo durante a infusão de fenilefrina em um ser humano. Observar que os valores para o intervalo RR do ECG, mostrados no eixo vertical, são inversamente proporcionais à freqüência cardíaca. (Reproduzido, com autorização, de Kotrly *et al.*: Effects of fentanyl-diazepam-nitrous oxide anaesthesia on arterial baroreflex control of heart rate in man. Br J Anaesth 1986;58:406.)

# FISIOPATOLOGIA DE DISTÚRBIOS VASCULARES SELECIONADOS

## ATEROSCLEROSE

### Prevalência e significância

Uma condição que compromete as artérias de grande e de médio calibres de quase todos os seres humanos, pelo menos nas sociedades em que os alimentos ricos em colesterol são abundantes e baratos, é a **aterosclerose**. Essa condição se inicia na infância e, na ausência de fatores aceleradores, se desenvolve lentamente até que esteja disseminada na idade avançada. Entretanto, ela pode ser acelerada por uma grande variedade de fatores genéticos e ambientais (ver discussão adiante). É caracterizada por espessamentos fibrosos localizados na parede arterial associados a placas infiltradas de lipídios, que podem finalmente sofrer calcificação. Placas antigas também estão propensas a sofrerem ulceração e ruptura, desencadeando a formação de trombos que obstruem o fluxo. Portanto, a aterosclerose leva à insuficiência vascular nas extremidades, anormalidades na circulação renal e dilatações (aneurismas), e até ruptura, da aorta e de outras grandes artérias. Ela também leva a doenças comuns graves e fatais do coração e do cérebro, devido à formação de coágulos intravasculares no local das placas.

Nos EUA e na maioria dos outros países desenvolvidos, estimou-se que a aterosclerose é a causa principal de cerca de 50% de todas as mortes. Quase todos os pacientes com infarto do miocárdio — e a maior parte daqueles com acidente vascular cerebral resultante de trombose cerebral — apresentam aterosclerose. A incidência de doença cardíaca isquêmica e acidentes vasculares cerebrais vem diminuindo nos EUA, desde 1963, porém a aterosclerose ainda é muito comum. Portanto, ela serve de base e é fundamentalmente responsável por uma grande variedade de problemas clínicos encontrados pelos médicos que cuidam de pacientes adultos.

### Patogênese

O evento inicial da aterosclerose é a infiltração de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na região subendotelial. O endotélio é submetido a uma **força de cisalhamento**, a tendência a ser distendido ou deformado pelo sangue circulante. Esse fato é mais marcante nos pontos onde as artérias se ramificam, que é onde os lipídios se acumulam ao máximo.

As LDL são oxidadas ou alteradas de outras maneiras e a LDL alterada é captada pelos macrófagos, formando as **células espumosas** (Fig. 11.15). As células espumosas formam **estrias de gordura**. As estrias aparecem na aorta na primeira década da vida, nas artérias coronárias na segunda década e nas artérias cerebrais na terceira e quarta décadas.

A LDL normal não é captada por macrófagos a uma velocidade suficientemente rápida para que se formem células espumosas, contrariamente à LDL oxidada. Os macrófagos expressam uma família de **receptores varredores (do tipo *scavenger*)**, que são responsáveis pela sua captação. A LDL oxidada ocasiona diversos efeitos deletérios, incluindo o estímulo para a liberação de citocinas e a inibição da produção de ON. As células do músculo liso vascular, situadas na vizinhança das células espumosas, são estimuladas e se movimentam da média para a íntima, onde proliferam, depositam colágeno e outras moléculas da matriz e contribuem para o conjunto da lesão. As células do músculo liso também captam LDL oxidada e se transformam em células espumosas. Os lipídios se acumulam tanto intracelular quanto extracelularmente.

Conforme as lesões ateroscleróticas envelhecem, as células T do sistema imune, bem como os macrófagos, são atraídas para elas. A "sopa" intercelular das placas contém uma variedade de substâncias prejudiciais à célula, incluindo o ozônio. Em geral, as lesões têm mostrado características de uma infecção de baixo

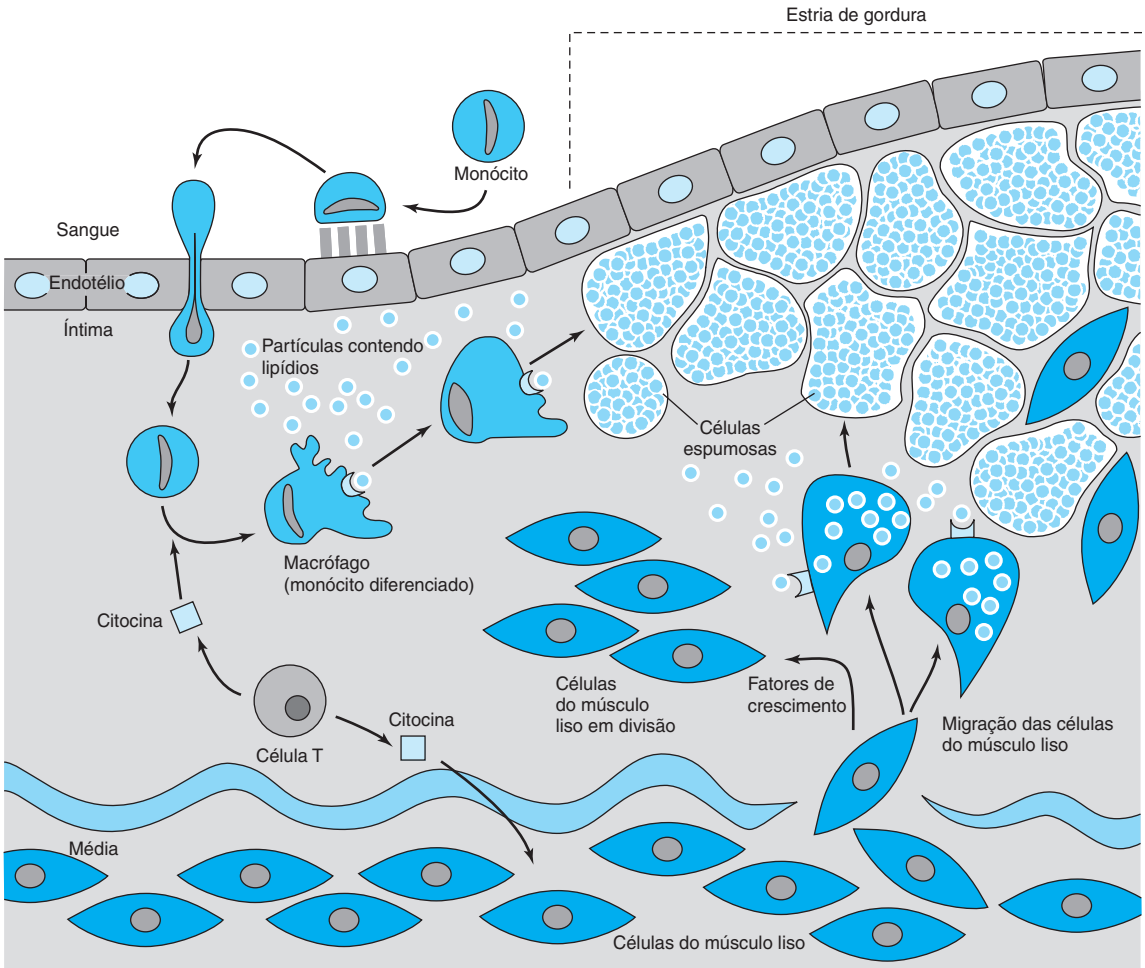



***Fig. 11.15*** Formação de uma estria de gordura em uma artéria. Após o comprometimento vascular, os monócitos se ligam ao endotélio e, em seguida, o atravessam passando ao espaço subendotelial e se transformam em macrófagos tissulares ativados. Os macrófagos captam as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas, se transformando em células espumosas. As células T liberam citocinas, que também ativam os macrófagos. Além disso, as citocinas induzem a proliferação das células do músculo liso. Sob a influência dos fatores de crescimento, as células do músculo liso se movimentam, em seguida, para o espaço subendotelial, onde produzem colágeno e captam LDL, somando-se à população de células espumosas. (Reproduzido, com autorização, de Hajjar DP, Nicholson AC: Atherosclerosis. Am Scientist 1995;83:460.)

grau. Os fatores de crescimento e as citocinas envolvidas na migração e na proliferação celulares também são produzidas pelas células do músculo liso e pelas células endoteliais, e há evidências da presença de elementos responsivos à força de cisalhamento no DNA flanqueador de genes relevantes nas células endoteliais. Vários investigadores têm procurado por bactérias nas placas e a *Chlamydia pneumoniae* — um organismo geralmente associado à infecção respiratória — tem sido encontrada em quantidade significativa. Entretanto, outros organismos têm sido encontrados e é muito cedo para dizer se as clamídias são agentes causadores ou habitantes meramente coincidentes nas lesões.

As placas amadurecem, com a formação de uma capa fibrosa sobre elas. As placas com capas defeituosas ou quebradas estão mais propensas à ruptura. As lesões, por si só, podem alterar os vasos a ponto de ser ocluídos, porém costuma ser a ruptura ou a ulceração das placas que desencadeia a trombose, bloqueando o fluxo sanguíneo.

Uma característica da aterosclerose, que vem recebendo considerável atenção, é a sua associação com a liberação deficiente de ON e com a vasodilatação imperfeita. Conforme mencionado, a LDL oxidada inibe a produção de ON. Se a acetilcolina for infundida via cateter em artérias coronárias normais, os vasos se dilatam; entretanto, se for infundida quando a aterosclerose estiver presente, os vasos se contraem. Esse fato indica que a secreção endotelial de ON é deficiente.

## Relação com o colesterol e outros lipídios da dieta

A transformação de um monócito em um macrófago capaz de captar lipídio envolve o aparecimento de um tipo único de receptor da LDL oxidada na sua superfície, o **receptor varredor (do tipo *scavenger*)**, e os monócitos são estimulados a produzir esses receptores pela ação do **fator estimulador de colônia de macrófagos**, secretado pelas células endoteliais e pelas células do músculo liso vascular. Quando os complexos receptor-LDL oxidada se formam, são internalizados e os receptores reciclam para a membrana, enquanto o lipídio é armazenado.

Obviamente, o acúmulo de lipídio nas células espumosas é um evento importante para a progressão de lesões ateroscleró-

ticas e sabe-se que a redução do colesterol plasmático retarda o progresso da aterosclerose. As principais vias do metabolismo de lipídios ingeridos são resumidas na Fig. 11.16. Como os lipídios são relativamente insolúveis, são transportados como partículas de lipoproteína especiais, o que aumenta a sua solubilidade. O colesterol e os triglicerídios vindos da alimentação são armazenados nos **quilomícrons** envoltos por proteínas nas células do epitélio intestinal. Sob a ação da lipase da lipoproteína, essas partículas liberam triglicerídios para os depósitos de gordura e para os músculos, e os **quilomícrons remanescentes** são capturados pelo fígado. O fígado também sintetiza colesterol e o armazena com proteínas específicas para formar as **lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL)**. Essas partículas de lipoproteína entram na circulação e sob a ação da lipase doam triglicerídios para os tecidos. Dessa forma, elas se transformam nas **lipoproteínas de densidade intermediária (ILD)** ricas em colesterol e nas **lipoproteínas de baixa densidade (LDL)**. A LDL fornece colesterol para os tecidos e para todas as células, para a produção de membranas celulares e outros fins. Também fornecem a maior parte do colesterol precursor de todos os hormônios esteróides. Conforme mencionado, a LDL oxidada é captada pelos macrófagos e pelas células do músculo liso nas lesões ateroscleróticas. Por outro lado, as **lipoproteínas de alta densidade (HDL)** capturam o colesterol das células periféricas e o transportam para o fígado onde é metabolizado, mantendo baixos os níveis de colesterol no plasma e nos tecidos. Por essa razão, ela é conhecida como "colesterol bom", ao contrário do colesterol da LDL, que é o "colesterol ruim". Atualmente estão sendo feitos esforços no sentido de aumentar a HDL, por meio de fármacos, no tratamento da aterosclerose.

## Manifestações clínicas

Como a aterosclerose é uma anormalidade dos vasos sanguíneos arteriais, pode afetar quase todos os órgãos do corpo. As placas ateroscleróticas calcificadas são ocasionalmente detectadas no filme de raios X e é possível a visualização angiográfica de paredes arteriais deformadas. Entretanto, a aterosclerose é geralmente assintomática até que uma de suas complicações se desenvolva.

Nas artérias coronárias, o estreitamento aterosclerótico que reduz em mais de 75% o seu lúmen causa **angina de peito**, a dor torácica que resulta do acúmulo de substâncias causadoras da dor no miocárdio. Tipicamente, a dor se instala durante o exercício e desaparece com o repouso, conforme ocorre a depuração das substâncias pelo sangue. Quando as lesões ateroscleróticas causam coagulação e oclusão de uma artéria coronária, o miocárdio servido pela artéria morre **(infarto do miocárdio)**. O infarto do miocárdio também foi discutido no Cap. 10.

Na circulação cerebral, o bloqueio arterial no local das placas ateroscleróticas ocasiona **acidente vascular encefálico trombótico**. Os AVE foram discutidos no Cap. 7. Na aorta abdominal, a aterosclerose extensa pode levar a um aneurisma e à ruptura do vaso. Nos vasos renais, a constrição localizada de uma ou de ambas as artérias renais causa **hipertensão renovascular** (ver discussão adiante). Na circulação das pernas, a insuficiência vascular leva à **claudicação intermitente** (fadiga e dor freqüente durante a caminhada, que é aliviada pelo repouso). Se a circulação de um membro estiver fortemente comprometida, a pele poderá sofrer ulceração, produzindo lesões difíceis de serem curadas. A **gangrena** também poderá ocorrer.

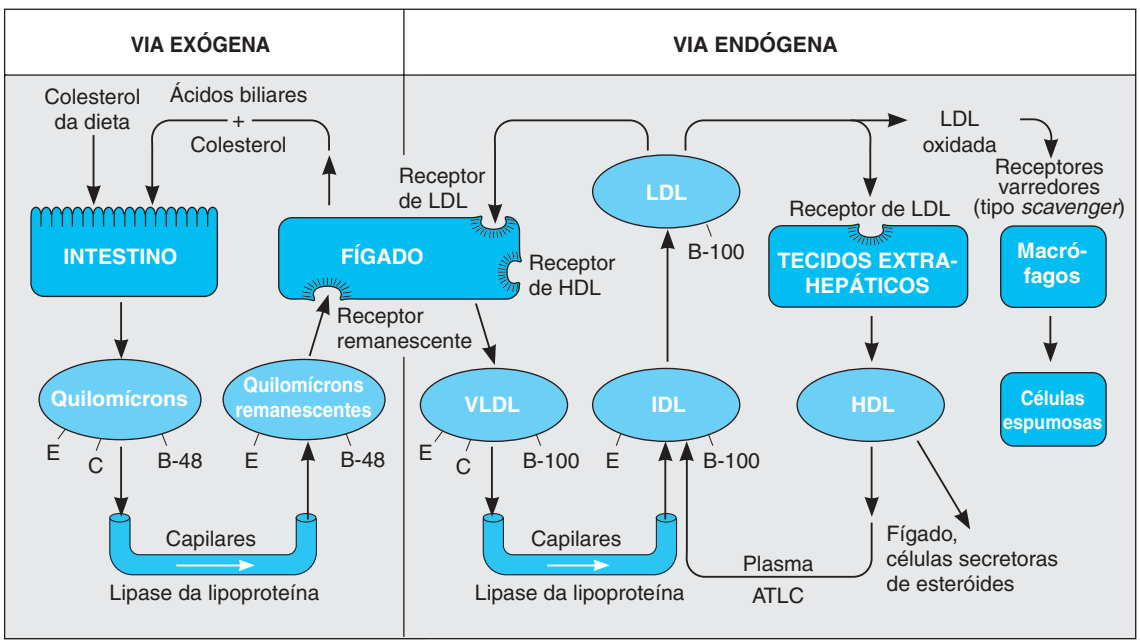



***Fig. 11.16*** Diagrama simplificado dos sistemas de lipoproteínas para transportar lipídios em humanos. No sistema exógeno, os quilomícrons, ricos em triglicerídios de origem alimentar, são convertidos em quilomícrons remanescentes, ricos em ésteres de colesterol pela ação da lipase da lipoproteína. No sistema endógeno, as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), ricas em triglicerídios, são secretadas pelo fígado e convertidas em lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e, em seguida, em lipoproteínas de baixa densidade (LDL), ricas em ésteres de colesterol. Uma parte da LDL penetra no espaço subendotelial das artérias, são oxidadas e depois capturadas pelos macrófagos, que se transformam em células espumosas. ATLC, acetiltransferase do complexo lecitina-colesterol. As letras nos quilomícrons, nos quilomícrons remanescentes, VLDL, IDL e LDL identificam as apoproteínas primárias neles encontradas.

A formação de coágulos e a obstrução ocorrem com menor freqüência nos vasos que atendem ao intestino ou a outras partes do corpo.

## Fatores de risco

Conforme mencionado, a progressão da aterosclerose é acelerada por uma grande variedade de fatores genéticos e ambientais (fatores de risco). Esses são resumidos no Quadro 11.2. Obviamente, o tratamento das condições aceleradoras que são tratáveis e o fato de evitar as que podem ser evitadas deverão reduzir a incidência de infartos do miocárdio, acidente vascular encefálico e outras complicações da aterosclerose.

O estrogênio aumenta a remoção de colesterol pelo fígado e a progressão da aterosclerose é mais lenta em mulheres na pré-menopausa do que em homens. Além disso, evidências epidemiológicas mostram que a terapia de reposição com estrogênio protege o sistema cardiovascular em mulheres na pós-menopausa. Por outro lado, altas doses de estrogênio aumentam a incidência de coágulos sanguíneos e, mesmo baixas doses, produzem um leve aumento na coagulação. E mais, em alguns casos, o tratamento com estrogênio em mulheres na pós-menopausa não impediu a ocorrência de ataques cardíacos posteriores. A razão das discrepâncias entre os dados epidemiológicos e experimentais ainda é desconhecida.

O efeito dos níveis plasmáticos aumentados de homocisteína e de moléculas relacionadas, como a homocistina e a tiolactona de homocisteína, uma condição normalmente conhecida como hiper-homocistinemia, merece ênfase. Esses aumentos são associados à aterosclerose acelerada e a magnitude da elevação no plasma é positivamente correlacionada com a gravidade da aterosclerose. Os níveis significativamente elevados resultantes de mutações documentadas de genes relevantes são raros, porém elevações brandas ocorrem em 7% da população geral. O mecanismo responsável pelo comprometimento vascular acelerado não está esclarecido, porém a homocisteína representa uma fonte significativa de $H_2O_2$ e de outras formas reativas de oxigênio e isso pode acelerar a oxidação da LDL.

A homocisteína é um intermediário na síntese da metionina. Ela é metabolizada por enzimas que são dependentes da vitamina $B_6$, da vitamina $B_{12}$ e do ácido fólico. A suplementação alimentar com essas vitaminas reduz a homocisteína plasmática, geralmente ao nível normal. Para determinar se esses suplementos também reduzem a incidência de aterosclerose acelerada, serão necessários ensaios clínicos prolongados e cuidadosos e os resultados desses estudos ainda não são conclusivos até a presente data.

As evidências de que a diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol e de triglicerídios, e a elevação dos níveis plasmáticos de HDL, reduzem e, em alguns casos, revertem o processo aterosclerótico são atualmente indiscutíveis. A desejada redução nos níveis de lipídios pode algumas vezes ser alcançada apenas com a restrição alimentar de colesterol e de gorduras saturadas, muito embora o controle da dieta desencadeie um aumento compensatório na síntese de colesterol pelo corpo. Quando o tratamento alimentar não é adequado, reduzir a conversão de mevalonato a colesterol com estatinas, fármacos que inibem a redutase hepática 3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), enzima que cataliza essa reação, é um procedimento benéfico. Os inibidores da redutase HMG-CoA atualmente disponíveis

***Quadro 11.2*** Condições que aceleram a progressão da aterosclerose e os mecanismos responsáveis

| Condição | Mecanismo |
|---|---|
| Gênero masculino (e mulheres após a menopausa) | Ausência do efeito de estrogênios em reduzir a LDL; os estrogênios provavelmente agem aumentando o número de receptores de LDL no fígado |
| História familiar de doença cardíaca isquêmica, acidente vascular encefálico | Provavelmente mecanismos genéticos múltiplos |
| Hiperlipidemia primária | Distúrbios hereditários causando deficiência da lipase da lipoproteína (tipo I), receptores de LDL deficientes (tipo IIa), apoproteína E anormal (tipo III), deficiência de apoproteína C (tipo V) ou causa desconhecida (tipos IIb e IV) |
| Hiperlipidemia secundária[1] | Aumento de triglicerídios circulantes produzido por diuréticos, betabloqueadores adrenérgicos, excesso de ingestão de álcool |
| Fumo de cigarros | Provavelmente comprometimento hipóxico das células endoteliais induzido por monóxido de carbono |
| Hipertensão | Força de cisalhamento aumentada, com comprometimento do endotélio |
| Diabetes melito (tipos 1 e 2) | Diminuição da remoção hepática da LDL da circulação; glicosilação aumentada do colágeno, que eleva a ligação da LDL às paredes dos vasos sanguíneos |
| Obesidade, particularmente a obesidade abdominal | Não esclarecido, porém a obesidade está associada ao diabetes tipo 2, à hipertrigliceridemia, à hipercolesterolemia e à hipertensão, todos são fatores de risco por si só |
| Síndrome nefrótica | Produção hepática aumentada de lipídios e de lipoproteína (a) |
| Hipotireoidismo | Formação diminuída de receptores de LDL no fígado |
| Lipoproteína (a) elevada | Não esclarecido |
| Homocisteína plasmática elevada | Não esclarecido. Provavelmente a homocisteína elevada fornece mais $H_2O_2$ e outras moléculas reativas de oxigênio que incrementam a formação da LDL oxidada. |

[1]A hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia são ambas fatores de risco.

incluem a atorvastatina, a lovastatina, a pravastatina, a sinvastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina.

Nos casos de hipercolesterolemia grave instalada, devida à presença de receptores de LDL congenitamente deficientes, a terapia gênica vem sendo testada com resultados preliminares promissores. Outras estratégias se encontram em desenvolvimento no sentido de reduzir ou de impedir o progresso da aterosclerose por meio de técnicas de biologia molecular.

O tratamento antioxidante com agentes como o α-tocoferol, a vitamina E e o betacaroteno tem sido utilizado para inibir a oxidação da LDL e isso reduz a incidência de alterações ateroscleróticas em animais de laboratório. Entretanto, os resultados do tratamento antioxidante em humanos têm sido, em geral, decepcionantes ou negativos.

Homens que fumam um maço de cigarros por dia apresentam um aumento de 70% na sua taxa de mortalidade por doença cardíaca isquêmica, quando comparados aos não-fumantes, e também se observa um aumento no caso de mulheres. O ato de parar de fumar reduz o risco de morte e de infarto do miocárdio. Os efeitos deletérios do fumo incluem o comprometimento endotelial causado pela hipoxia induzida pelo monóxido de carbono. Outros fatores também podem estar envolvidos. Portanto, o ato de parar de fumar representa um importante caminho para diminuir o progresso da aterosclerose.

Em virtude da força de cisalhamento aumentada imposta ao endotélio por uma pressão sanguínea elevada, a hipertensão representa outro importante fator de risco alterável para a aterosclerose. A diminuição da pressão sanguínea tem o seu maior efeito sobre a redução da incidência de acidente vascular encefálico (AVE), porém também ocorrem efeitos benéficos na doença cardíaca isquêmica. Com métodos modernos de tratamento, a pressão sanguínea em hipertensos pode ser, em geral, reduzida a valores normais ou próximos do normal e a diminuição dos AVE, dos infartos do miocárdio e da insuficiência renal, produzida por esses tratamentos, é uma testemunha clara do valor de se reduzir ou eliminar esse fator de risco.

No diabetes, ocorrem complicações microvasculares e macrovasculares (ver Quadro 18.9). Essas últimas são primariamente relacionadas com a aterosclerose. A incidência de infarto do miocárdio é duplicada, quando comparada aos não-diabéticos; a deficiência circulatória grave nas pernas com gangrena é relativamente comum; ocorre um número maior de AVE trombótico, e a insuficiência renal é um problema sério (ver Cap. 18). Nesse aspecto, é interessante o fato de que o controle rigoroso da pressão sanguínea nos diabéticos tem se mostrado mais eficaz na redução das complicações cardiovasculares do que o controle rigoroso da glicose sanguínea.

A síndrome nefrótica e o hipotireoidismo também aceleram a progressão da aterosclerose e são condições tratáveis.

## AUTO-AVALIAÇÃO

10. *Qual é a causa mais comum de morte nos EUA, entre os indivíduos com idade superior a 45 anos?*
11. *Qual é o suposto mecanismo de formação da placa esclerótica?*
12. *Cite alguns caminhos pelos quais as placas ateroscleróticas podem causar doença cardiovascular.*
13. *Enumere cinco fatores de risco tratáveis que aceleram a progressão da aterosclerose.*

# HIPERTENSÃO

A hipertensão não é uma doença única e sim uma síndrome de múltiplas causas. Na maioria dos casos, a causa permanece desconhecida e os casos são agrupados sob a denominação de **hipertensão essencial** (Quadro 11.3). Entretanto, estão sendo continuamente descobertos mecanismos que relacionam a hipertensão em novos grupos da categoria, anteriormente monolítica, da hipertensão essencial e a porcentagem de casos na categoria essencial continua a diminuir. A hipertensão essencial é geralmente chamada de **hipertensão primária** e a hipertensão da qual se conhece a causa, de **hipertensão secundária**, embora essa separação pareça de alguma forma artificial. Este capítulo discute a patogênese da hipertensão e as suas complicações em termos gerais, e, em seguida, discute as causas específicas dos subgrupos atualmente definidos e as características essenciais, se houver, que cada uma adiciona aos achados gerais em pacientes com pressão sanguínea elevada.

## Patogênese

A hipertensão é geralmente definida como uma pressão superior a 140/90 mmHg em adultos, em pelo menos três visitas consecutivas ao consultório médico. Os limites superiores de pressão normal são mais baixos em crianças e mais altos em idosos. Conforme mencionado (Fig. 11.7), a pressão sistólica normalmente se eleva ao longo da vida e a pressão diastólica aumenta até a idade de 50 a 60 anos, porém cai em seguida, de modo que a pressão de pulso continua a aumentar. Nos últimos anos, tem-se dado ênfase ao tratamento de indivíduos com pressão diastólica elevada. Entretanto, atualmente parece que, particularmente em idosos, o tratamento da pressão sistólica é igual ou até mais importante na redução das complicações cardiovasculares da hipertensão.

A causa mais comum de hipertensão é a resistência vascular periférica aumentada. Entretanto, como a pressão sanguínea é igual ao produto da resistência periférica total pelo débito cardíaco, elevações prolongadas no débito cardíaco também podem causar hipertensão. É o que se observa, por exemplo, no hipertireoidismo e no beribéri. Além disso, o volume san-

***Quadro 11.3*** Freqüência estimada das várias formas de hipertensão na população geral hipertensa[1]

| | Porcentagem da população |
|---|---|
| Hipertensão essencial | 88 |
| Hipertensão renal | |
| Renovascular | 2 |
| Parenquimal | 3 |
| Hipertensão endócrina | |
| Aldosteronismo primário | 5 |
| Síndrome de Cushing | 0,1 |
| Feocromocitoma | 0,1 |
| Outras formas da supra-renal | 0,2 |
| Tratamento com estrogênio ("hipertensão da pílula") | 1 |
| Outras (Síndrome de Liddle, coarctação da aorta etc.) | 0,6 |

[1]Modificado de Williams GH: Hypertensive vascular disease. Em: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15ª ed., Braunwald E *et al.* (editores). McGraw-Hill, 2001.

guíneo aumentado causa hipertensão, especialmente em indivíduos com excesso de mineralocorticóides ou insuficiência renal (ver discussão adiante), e a viscosidade sanguínea aumentada, se for marcante, pode elevar a pressão arterial.

## Apresentação clínica

A hipertensão, por si só, não causa sintomas. Dores de cabeça, fadiga e tontura são normalmente atribuídas à hipertensão, porém sintomas não-específicos como esses não são mais comuns em hipertensos do que o são em indivíduos controle normotensos. Em vez disso, a condição é descoberta durante uma seleção rotineira ou quando os pacientes procuram por socorro médico durante as suas complicações. Essas complicações são sérias e potencialmente fatais. Elas incluem o infarto do miocárdio, a insuficiência cardíaca congestiva, os AVE trombóticos e hemorrágicos, a encefalopatia hipertensiva e a insuficiência renal (Fig. 11.17). É por esse motivo que a hipertensão é conhecida como "a assassina silenciosa".

Achados clínicos também estão ausentes na hipertensão precoce e as alterações visíveis costumam ser encontradas apenas nos casos graves avançados. Que podem incluir a **retinopatia hipertensiva** (*i. e.*, arteríolas estreitadas observadas em exame fundoscópico) e, em casos mais graves, hemorragias e exsudatos na retina acompanhados de inchaço da cabeça do nervo ótico (papiledema). O bombeamento prolongado contra uma resistência periférica elevada causa hipertrofia ventricular esquerda, sendo detectada por ecocardiografia e dilatação cardíaca, observada em exame físico. É importante auscultar com o estetoscópio sobre os rins, porque, na hipertensão renal (ver discussão adiante), o estreitamento das artérias renais pode causar ruídos. Esses ruídos costumam ser contínuos durante o ciclo cardíaco. Tem sido recomendada a avaliação da pressão sanguínea em resposta ao ato de se levantar. Geralmente ocorre um aumento da pressão sanguínea ao se levantar, em caso de hipertensão essencial, provavelmente devido a uma resposta simpática hiperativa à postura ereta. Esse aumento normalmente não ocorre em outras formas de hipertensão. A maior parte dos indivíduos com hipertensão essencial (60%) apresenta atividade normal da renina plasmática e esta se encontra elevada em 10%. Entretanto, 30% apresentam baixa atividade da renina plasmática. A secreção da renina pode ser reduzida pelo volume sanguíneo expandido em alguns desses pacientes, porém em outros a causa não está esclarecida e a hipertensão essencial com atividade de renina baixa ainda não é considerada uma entidade distinta das outras formas de hipertensão essencial.

Em diversos pacientes com hipertensão, a condição é benigna e progride lentamente; em outros, progride rapidamente. Dados estatísticos indicam que, em média, a hipertensão não-tratada reduz a expectativa de vida em 10 a 20 anos. A aterosclerose é acelerada e esta, por sua vez, leva à insuficiência cardíaca isquêmica, com angina de peito e infartos do miocárdio (Cap.10), AVE trombóticos e hemorragias cerebrais (Cap. 7) e insuficiência renal (Cap. 16). Outra complicação da hipertensão grave é a **encefalopatia hipertensiva**, na qual se observa confusão mental, consciência desordenada e convulsões. Essa condição, que requer tratamento vigoroso, é provavelmente devida ao espasmo arteriolar e ao edema cerebral.

Em todas as formas de hipertensão, independente do agente causador, a condição pode ser repentinamente acelerada e entrar na fase maligna. Na **hipertensão maligna**, observa-se necrose fibrinóide disseminada da média com fibrose, na íntima, das arteríolas, estreitando-as e levando à retinopatia grave progressiva, à insuficiência cardíaca congestiva e à insuficiência renal. Quando não-tratada, a hipertensão maligna costuma ser fatal no prazo de um ano.

## CONTROLE

Uma discussão sobre o tratamento da doença está além do escopo deste livro. Entretanto, deve-se mencionar que, em todas as formas de hipertensão, o tratamento moderno com

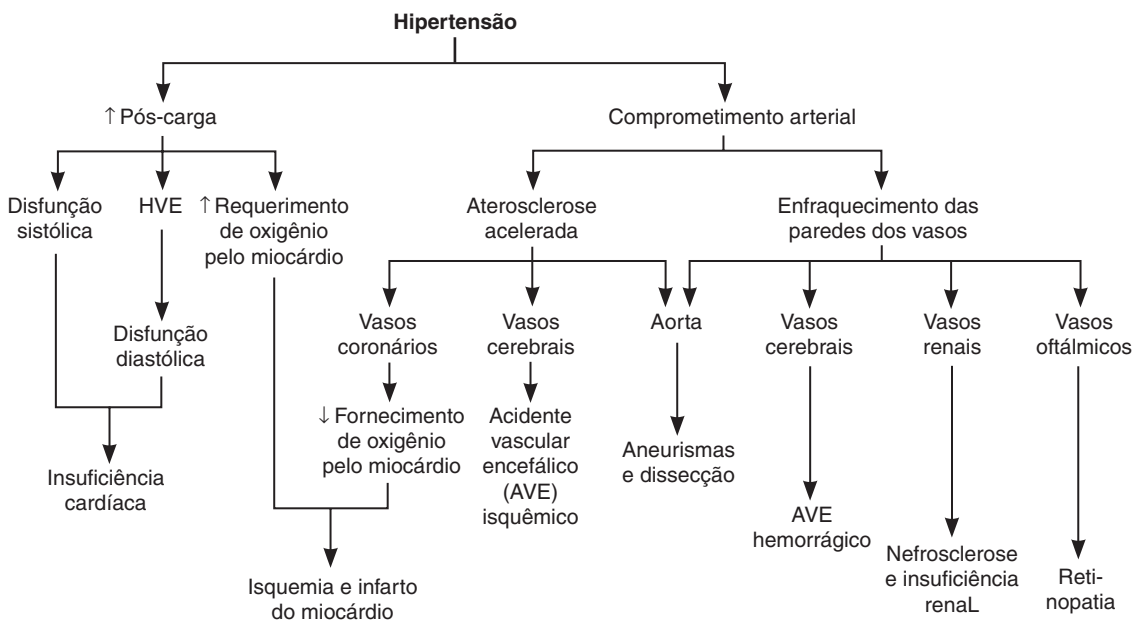



***Fig. 11.17*** Patogênese das complicações produzidas pela hipertensão arterial. HVE, hipertrofia ventricular esquerda. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Deshmukh R *et al*.: Em: *Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty*. Lilly LS et al. [editores]. Williams & Wilkins, 1998.)

fármacos bloqueadores adrenérgicos, inibidores do sistema renina-angiotensina, inibidores de canais de $Ca^{2+}$ e diuréticos reduz a pressão sanguínea, geralmente aos níveis normais. Além disso, esses tratamentos retardam ou impedem as complicações e aumentam a expectativa de vida. Porém, não curam a doença e devem ser continuados indefinidamente. Portanto, a hipertensão essencial é como o diabetes melito: pode ser controlada, mas não curada. Se a causa da hipertensão puder ser identificada, o seu tratamento poderá levar à cura. Conseqüentemente, é importante identificar tais causas.

## Etiologia

### A. Coarctação da Aorta

O estreitamento congênito da aorta geralmente ocorre na porção logo após a origem da artéria subclávia esquerda. A resistência periférica se encontra aumentada acima da constrição. Portanto, a pressão sanguínea fica elevada nos braços, cabeça e tórax, porém diminuída nas pernas. Entretanto, como a constrição é proximal às artérias renais, a secreção de renina é elevada na maior parte dos casos de coarctação, como resultado da redução da pressão arterial nas artérias renais. Esse fato tende a aumentar a pressão sanguínea em todo o corpo. A eliminação da constrição, através da excisão do segmento da aorta, geralmente cura a condição.

### B. Sensibilidade ao Sal

Por meio de cruzamentos selecionados, Dahl foi capaz de desenvolver duas linhagens de ratos: ratos sensíveis ao sal, que apresentaram uma elevação na pressão sanguínea quando alimentados com uma dieta rica em sal e ratos resistentes ao sal, que não manifestaram tal elevação. Os mecanismos genéticos responsáveis por essas diferenças nas linhagens ainda estão sob investigação. Pode existir uma divisão semelhante entre os seres humanos, em grupos sensíveis e resistentes ao sal, embora obviamente os limites entre os grupos sejam menos distintos. De acordo com o Quadro 11.4, cerca de 30% dos indivíduos brancos com função renal e pressão sanguínea normais são sensíveis ao sal, comparados com 55% daqueles com hipertensão essencial. Por motivos desconhecidos, uma maior porcentagem de hipertensos negros é sensível ao sal. Esses valores são obviamente significantes no que diz respeito às recomendações sobre a ingestão de sal no caso da hipertensão.

É importante ressaltar que os valores citados se referem a indivíduos com função renal normal e secreção de hormônios mineralocorticóides normal (ou reduzida). Quando a função renal está diminuída, a secreção de mineralocorticóides é aumentada, ou os efeitos dos mineralocorticóides são incrementados, ocorre retenção anormal de sal e água e a hipertensão é originada nesse contexto (ver discussão adiante).

***Quadro 11.4*** Sensibilidade ao sal em humanos[1]

| | Porcentagem de indivíduos | |
|---|---|---|
| | Normais | Hipertensos |
| Brancos | | |
| Sensíveis ao sal[2] | 30 | 55 |
| Resistentes ao sal | 70 | 45 |
| Negros | | |
| Sensíveis ao sal[2] | 32 | 73 |
| Resistentes ao sal | 68 | 27 |

[1]Cortesia de Weinberg MH. Dados de Luft FC *et al.*: Salt sensitivity and resistance of blood pressure. Hypertension 1991;17 (suppl I): I102.
[2]Pressão sanguínea média diminui > 10 mmHg com furosemida e dieta de pouco sal.

### C. Anormalidades Renais

A observação de Goldblatt, de que a **constrição da artéria renal** aumentava a pressão sanguínea em animais de laboratório, foi rapidamente seguida pela demonstração do mesmo evento em humanos. Entretanto, o desapontamento veio em seguida quando se descobriu que a **hipertensão renal**, resultante da constrição de uma ou de ambas as artérias renais, era responsável por apenas 2% dos casos de hipertensão clínica (Quadro 11.3). O estreitamento pode ser devido à aterosclerose, ao crescimento excessivo do tecido fibroelástico da parede da artéria renal ou da pressão externa sobre o vaso. A constrição inicial diminui a pressão arteriolar renal e isso leva ao aumento da secreção de renina. O sistema renina-angiotensina será discutido nos Caps. 16 e 21. Entretanto, na maior parte dos casos, outros mecanismos operam de forma crônica para manter a hipertensão. A natureza desses outros mecanismos é desconhecida.

Em casos raros, a hipertensão pode ser causada por tumores das células justaglomerulares secretoras de renina.

A **obstrução do ureter** pode causar hipertensão em animais e, provavelmente, em humanos pelo aumento da pressão intersticial renal e, dessa forma, diminuir o gradiente de pressão ao longo das células justaglomerulares secretoras de renina.

A **glomerulonefrite aguda e crônica** e outras formas de doenças renais difusas poderão causar hipertensão quando a perda da capacidade de excretar sal for suficientemente grave, a ponto do $Na^+$ e da água serem retidos e o volume sanguíneo expandido.

Na **síndrome de Liddle**, ocorre uma retenção anormal de sódio pelos rins com volume de fluido extracelular expandido, produzindo hipertensão sem aumento de mineralocorticóides circulantes. A retenção de sódio é devida à ativação constitutiva dos canais de sódio epiteliais (CNaE). Os canais são inibidos por amilorida e cada um apresenta três subunidades. Mutações ativadoras dos genes que codificam as subunidades β ou γ têm sido encontradas em pacientes com síndrome de Liddle.

Também foi descrita uma mutação no receptor de mineralocorticóides, que causa retenção renal de $Na^+$ e hipertensão. Essa mutação torna o receptor constitutivamente ativo e faz com que a progesterona e os esteróides relacionados ajam como agonistas. O resultado é a hipertensão precoce, que é fortemente exacerbada durante a gravidez.

### D. Anormalidades do Sistema Renina-Angiotensina

A secreção aumentada de angiotensinogênio pelo fígado pode levar à hipertensão. A secreção desse precursor da angiotensina (Cap. 21) está sob controle endócrino e é estimulada por estrogênios. Conseqüentemente, está aumentada em mulheres que tomam pílulas anticoncepcionais contendo grandes quantidades de estrogênio. Quando o angiotensinogênio circulante está elevado, forma-se mais angiotensina II e a pressão sanguínea se eleva. A compensação normal para essa resposta é a diminuição da secreção de renina, pois a angiotensina II atua diretamente nas células justaglomerulares para reduzir a secreção de renina. Entretanto, em algumas mulheres, a com-

pensação é incompleta e os estrogênios causam um aumento significativo na pressão sanguínea. A incidência dessa **hipertensão da pílula** na população geral de hipertensas é de cerca de 1% (Quadro 11.3). Algumas mulheres com essa condição apresentam hipertensão essencial básica desencadeada por estrogênios, porém em outras a hipertensão é curada pela interrupção do tratamento com estrogênio. Mutações no gene que codifica o angiotensinogênio, que produzem um leve aumento no seu nível circulante, têm sido mais comumente encontradas em pacientes com hipertensão essencial do que em indivíduos com pressão sanguínea normal.

## E. Distúrbios da Glândula Supra-Renal

Um número significativo de anormalidades da supra-renal causa hipertensão. Essas incluem condições importantes nas quais os mineralocorticóides são secretados em excesso, porém a secreção aumentada de cortisol também causa hipertensão, da mesma forma que a secreção excessiva por tumores da medula supra-renal.

**1. Excesso de mineralocorticóides —** a forma clássica de hipertensão por excesso de mineralocorticóides (síndrome de Conn) é o hiperaldosteronismo primário causado por um tumor da zona glomerulosa do córtex da supra-renal (ver Fig. 21.17), que secreta grandes quantidades de aldosterona. O nível elevado de aldosterona circulante leva à retenção de $Na^+$ com expansão do volume de fluido extracelular e hipertensão, que é geralmente branda, podendo, porém, ser grave. Devido ao mecanismo de escape (ver Cap. 21), não se observa edema, porém ocorre perda crônica de $K^+$ e $H^+$. Conseqüentemente, a característica principal do hiperaldosteronismo primário é a hipertensão, com o sintoma adicional de hipopotassemia. Entretanto, a hipopotassemia nem sempre está presente. A atividade de renina plasmática é baixa e a alcalose pode ser observada.

A hipersecreção de desoxicorticosterona (DOC) também pode causar hipertensão por excesso de mineralocorticóides. A DOC possui menos atividade mineralocorticóide do que a aldosterona, porém quando presente em quantidades elevadas pode causar retenção significativa de $Na^+$. A secreção de DOC, ao contrário da secreção de aldosterona, é estimulada pela hipersecreção crônica do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), de modo que qualquer condição que produza um aumento crônico na secreção de ACTH também poderá causar um excesso de mineralocorticóides. Essa é a situação que ocorre na **deficiência da α17-hidroxilase**; a deficiência impede a síntese de cortisol e, em conseqüência, a secreção de ACTH é aumentada. Entretanto, a via biossintética da DOC permanece inalterada e a sua secreção é elevada. A DOC também representa a explicação para a hipertensão encontrada na forma hipertensiva da **hiperplasia congênita da supra-renal**. Isso ocorre devido à deficiência da β11-hidroxilase, que impede a conversão da DOC em cortiscosterona, fazendo com que a DOC circulante aumente. Além disso, a conversão de 11-desoxicortisol em cortisol é impedida, fazendo com que a secreção de ACTH se eleve.

Uma forma interessante de hipertensão por mineralocorticóides é o **aldosteronismo sensível à glicocorticóides (ASG)**. Nesse distúrbio autossômico dominante, o ACTH produz hipersecreção prolongada de aldosterona, assim como de glicocorticóides. Os genes que codificam a sintase de aldosterona e a β11-hidroxilase são 95% idênticos e estão proximamente localizados no cromossomo 8. No ASG, ocorre uma taxa incomum de permuta durante o desenvolvimento e a porção reguladora

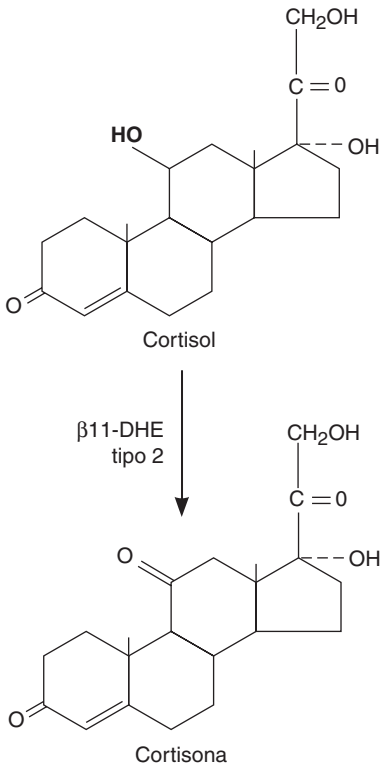



***Fig. 11.18*** Conversão do cortisol em seu derivado 11-ceto, a cortisona, pela β11-desidrogenase de hidroxiesteróide (β11-DHE) tipo 2. Essa enzima também catalisa a conversão da cortisona em seu derivado 11-ceto, a 11-desidrocorticosterona. Os derivados ceto não se ligam aos receptores de mineralocorticóides. Reações semelhantes são catalisadas pela β11-DHE tipo 1, porém são reversíveis, enquanto aquelas catalisadas pela β11-DHE tipo 2 não o são.

5′ do gene da β11-hidroxilase se encontra fundida à região codificante do gene da sintase de aldosterona, de modo que o ACTH causa, agora, a indução da sintase de aldosterona. A hipertensão resultante varia na sua gravidade, porém é freqüentemente mais grave do que a hipertensão do hiperaldosteronismo primário. Isso ocorre, provavelmente, porque os tumores que causam hiperaldosteronismo primário se desenvolvem na fase mais tardia da vida, enquanto o defeito congênito do ASG se manifesta logo no início da vida embrionária. Os AVE são comuns no ASG. O ASG pode ser tratado com a administração de glicocorticóides em doses que suprimam a secreção de ACTH. Se a dose for escolhida com cuidado, a inibição da secreção de ACTH pode ser alcançada sem que se observem características clínicas da síndrome de Cushing.

Outra condição que mimetiza o efeito da secreção excessiva de mineralocorticóides é o **excesso de mineralocorticóides aparente**. *In vitro*, receptores de mineralocorticóides são tão sensíveis aos glicocorticóides quanto o são aos mineralocorticóides, porém *in vivo*, os efeitos dos mineralocorticóides são produzidos apenas pelos hormônios mineralocorticóides. Isso ocorre devido à presença, nas imediações, do receptor para a β11-desidrogenase de hidroxiesteróide tipo 2, uma enzima que converte os glicocorticóides cortisol e corticosterona em seus derivados 11-ceto relativamente inativos (Fig. 11.18). Se essa enzima estiver congenitamente ausente ou inibida por substâncias como o alcaçuz, que contém o ácido glicirretínico inibidor da enzima, os glicocorticóides apresentarão tanto a atividade

mineralocorticóide quanto a glicocorticóide *in vivo*. Como os glicocorticóides estão presentes normalmente em quantidades maiores do que os mineralocorticóides, o seu efeito é relativamente maior.

**2. Excesso de glicocorticóides —** a incidência de hipertensão é maior do que o normal na síndrome de Cushing, indicando que tanto o cortisol quanto os mineralocorticóides podem causar hipertensão. O mecanismo envolvido não é conhecido, embora existam diversas possibilidades. Inicialmente, os glicocorticóides estimulam a secreção de angiotensinogênio pelo fígado e, conforme mencionado, esse fato aumenta a angiotensina II circulante, a menos que a inibição retroativa da secreção de renina seja capaz de compensar o aumento. Em segundo lugar, o ACTH estimula a secreção de DOC e, quando presente em quantidades aumentadas, esse esteróide apresenta uma atividade mineralocorticóide apreciável. Em terceiro lugar, há evidências de que os glicocorticóides sensibilizam o músculo liso vascular ao efeito contrátil das catecolaminas.

**3. Secreção excessiva de catecolaminas —** elevações na secreção de norepinefrina pela medula supra-renal aumentam as pressões sistólica e diastólica, e aumentos na secreção de epinefrina podem causar o mesmo efeito. Tumores da medula supra-renal (feocromocitomas) causam hipertensão. Esses tumores serão discutidos em mais detalhes no Cap. 12. Os tumores secretores de norepinefrina geralmente causam hipertensão sustentada, da mesma forma que os secretores de epinefrina. Entretanto, cerca de 15% dos tumores secretam episodicamente, produzindo surtos intermitentes de palpitações, dor de cabeça, glicosúria e hipertensão sistólica extrema. Os mesmos sintomas são produzidos pela injeção aguda de uma grande dose de epinefrina.

Os feocromocitomas podem ser diagnosticados através da medição das catecolaminas circulantes ou de seus metabólitos. Alternativamente, pode-se administrar clonidina, um agonista $\alpha_2$-adrenérgico que age centralmente para diminuir a descarga simpática. Portanto, ela reduz a pressão sanguínea de pacientes com feocromocitomas. O mecanismo pelo qual a clonidina age centralmente para diminuir a descarga simpática não é conhecido e pode envolver os receptores de imidazol.

A remoção cirúrgica de um feocromocitoma, em vários casos, leva à cura. Entretanto, os feocromocitomas podem ser múltiplos, podem recorrer e se tornar malignos, com metástases.

## F. Hormônios Natriuréticos

Considerando o fato de que a retenção de $Na^+$ resultante do excesso de mineralocorticóides causa hipertensão, pode parecer surpreendente que um hormônio natriurético também represente uma possível causa de hipertensão. O PNA e outros peptídios natriuréticos de origem cardíaca causam perda de sódio pela urina e geralmente abaixam a pressão sanguínea. Entretanto, existe, além disso, uma substância natriurética análoga à digitalina na circulação. A sua origem parece estar nas supra-renais, embora também se saiba que ela seja secretada pelo hipotálamo. Essa substância, que pode ser a ouabaína natural, inibe a ATPase $Na^+$-$K^+$. Esse fato resulta na perda de $Na^+$ pela urina, porém o $Ca^{2+}$ se acumula nas células devido à diminuição do gradiente de $Na^+$ através da membrana celular. O aumento do $Ca^{2+}$ intracelular faz com que o músculo liso vascular se contraia. Conseqüentemente, a pressão sanguínea é elevada. Entretanto, a importância fisiológica e fisiopatológica desse hormônio natriurético permanece desconhecida e a sua hipersecreção ainda não pode ser considerada como uma causa comprovada da hipertensão clínica.

## G. Distúrbios Neurológicos

O sistema nervoso desempenha um papel fundamental na manutenção da pressão sanguínea em indivíduos normais (ver discussão anterior). A clonidina e outros fármacos diminuem a pressão sanguínea, atuando no cérebro para reduzir a descarga simpática e em vários tratamentos, dos mais eficazes, para a hipertensão crônica, agem perifericamente reduzindo o efeito da descarga simpática vasomotora para os vasos sanguíneos e para o coração. Essas e outras observações sugerem que a hipertensão clínica poderia ser causada por anormalidades do SNC. A interrupção da carga aferente dos barorreceptores do SNC em animais de laboratório leva ao aumento da pressão sanguínea. Entretanto, tem-se dado maior ênfase à variabilidade da pressão sanguínea nesses animais do que em qualquer elevação consistente da pressão arterial média. Há evidências de que a pressão crônica no bulbo ventrolateral rostral (Fig. 11.13), causada por pequenas anormalidades anatômicas, pode levar à hipertensão em humanos. Porém, essa evidência é controversa e, mais uma vez, não se pode dizer que essa seja uma causa estabelecida da hipertensão.

## H. Óxido Nítrico

Uma observação intrigante em animais de laboratório é que a administração de fármacos que inibem a produção de ON aumenta a pressão sanguínea. Além disso, ocorre uma elevação sustentada na pressão sanguínea de camundongos deficientes, nos quais a expressão genética da forma endotelial da ONS foi anulada. Essas observações sugerem que existe um efeito crônico do ON de abaixar a pressão sanguínea e acenam com a possibilidade de que a inibição da sua produção ou dos seus efeitos possam ser as causas da hipertensão em humanos.

## I. Facilitação da Troca $NA^+$-$H^+$

Em aproximadamente 50% dos pacientes com hipertensão essencial, o funcionamento de um trocador de $Na^+$-$H^+$ e um regulador de pH ubíquo está exacerbado nas membranas celulares. As evidências indicam que esse fato está associado a um polimorfismo no gene que codifica uma das subunidades $\beta$ de uma proteína G, que facilita o seu funcionamento. Entretanto, o significado geral dessa anormalidade ainda precisa ser determinado.

## J. Relação com a Resistência à Insulina

Existe uma incidência maior de resistência à insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia e obesidade em pacientes com hipertensão arterial e em seus parentes normotensos do que na população geral, ou em pacientes com hipertensão de causas conhecidas. Essa combinação de anormalidades é algumas vezes chamada de **síndrome X** e, mais recentemente, de **síndrome metabólica**. Tem-se especulado que a resistência à insulina causa um aumento na sua secreção e que a hiperinsulinemia resultante estimula o sistema nervoso simpático, causando hipertensão. Porém, a correlação não prova a relação entre a causa e o efeito, e pacientes com tumores pancreáticos secretores de insulina (insulinomas) não apresentam uma incidência aumentada de hipertensão. Além disso, em cachorros e humanos normais, infusões prolongadas de insulina induzem um leve efeito vasodilatador, e não vasoconstritor, e em um estudo cuidadoso em pacientes obesos com hipertensão essencial a infusão prolongada de insulina causou uma pequena diminuição, e não um

aumento, na pressão sanguínea. Portanto, embora a influência da resistência à insulina, da hiperinsulinemia, da obesidade e da hiperlipidemia na hipertensão ainda não estejam esclarecidas, parece improvável que uma resistência aumentada à insulina seja a causa principal da hipertensão essencial.

### AUTO-AVALIAÇÃO

14. *Descreva cinco achados físicos na hipertensão prolongada ou grave.*
15. *Enumere 10 causas conhecidas de hipertensão e uma maneira pela qual cada uma delas pode ser identificada em um paciente.*
16. *Qual é o efeito causado na pressão sanguínea pela interrupção do gene que codifica a ONS da célula endotelial em camundongos?*

## CHOQUE

O termo "choque" é usado para designar várias condições, incluindo a resposta à passagem de corrente elétrica pelo corpo, o estado que ocorre imediatamente após o rompimento da medula espinhal e a atordoada reação às más notícias. No presente contexto, ele se refere a uma anormalidade do sistema circulatório na qual ocorre uma perfusão tissular inadequada, devido a um débito cardíaco relativa ou absolutamente inadequado. As causas são divididas em quatro grupos: volume inadequado de sangue para preencher o sistema vascular (**choque hipovolêmico**); tamanho aumentado do sistema vascular produzido por vasodilatação na presença de um volume sanguíneo normal (**choque distributivo, vasogênico, ou de baixa resistência**); débito inadequado do coração como resultado de anormalidades do miocárdio (**choque cardiogênico**); e débito cardíaco inadequado como resultado da obstrução do fluxo sanguíneo nos pulmões ou no coração (**choque obstrutivo**). Exemplos de condições ou doenças que podem induzir cada tipo estão relacionados no Quadro 11.5.

***Quadro 11.5*** Tipos de choque, com exemplos de condições ou doenças que podem induzir cada um dos tipos

| |
|---|
| **Choque hipovolêmico (volume sanguíneo diminuído)** |
| Hemorragia |
| Traumatismo |
| Cirurgia |
| Queimaduras |
| Perda de fluido associada a vômitos ou diarréia |
| **Choque distributivo (vasodilatação marcante; também chamado de vasogênico, ou de baixa resistência)** |
| Desmaio (choque neurogênico) |
| Anafilaxia |
| Sepse (também causa hipovolemia devido à permeabilidade capilar aumentada com perda de fluido para os tecidos) |
| **Choque cardiogênico (débito inadequado por um coração doente)** |
| Infarto do miocárdio |
| Insuficiência cardíaca congestiva |
| Arritmias |
| **Choque obstrutivo (obstrução do fluxo sanguíneo)** |
| Pneumotórax valvar |
| Embolia pulmonar |
| Tumor cardíaco |
| Tamponamento pericárdico |

### *Choque hipovolêmico*

O choque hipovolêmico é caracterizado por hipotensão, pulsação rápida e fraca, pele fria, pálida e úmida, sede intensa, respiração rápida e insônia, ou, alternativamente, torpor. O volume da urina é bastante diminuído. Entretanto, nenhum desses achados está sempre presente. O choque hipovolêmico é comumente subdividido em categorias, de acordo com a sua causa. O uso de termos como choque hemorrágico, choque traumático, choque cirúrgico e choque por queimaduras é de certa forma benéfico, porque, embora existam similaridades entre essas várias formas de choque, existem características importantes que são únicas de cada tipo.

No choque hipovolêmico e em outras formas de choque, a perfusão inadequada dos tecidos leva à glicólise anaeróbica aumentada, com produção de grandes quantidades de ácido láctico. Em casos graves, o nível de lactato sanguíneo se eleva do valor normal de 1 mmol/$\ell$ para cerca de 9 mmol/$\ell$ ou mais. A acidose láctica resultante debilita o miocárdio, diminui a resposta vascular periférica às catecolaminas e pode ser suficientemente grave para induzir o coma.

As reações compensatórias múltiplas entram em ação para conservar o volume de fluido extracelular (Quadro 11.6). O grande número de reações que tem se desenvolvido indicam a importância da manutenção do volume sanguíneo para a sobrevivência.

Uma redução na pressão de pulso ou na pressão arterial média diminui o número de impulsos que sobem ao cérebro a partir dos barorreceptores arteriais, resultando em uma descarga vasomotora aumentada. A vasoconstrição resultante é generalizada, poupando apenas os vasos do cérebro e do coração. Os vasos coronarianos ficam dilatados devido ao aumento do metabolismo do miocárdio, secundário a uma elevação na taxa cardíaca. A vasoconstrição da pele ocasiona a frieza e a palidez, e a vasoconstrição dos rins é responsável pela interrupção da função renal.

A resposta cardíaca imediata à hipovolemia é a taquicardia. Com uma perda mais extensa de volume, a taquicardia pode ser substituída pela bradicardia, enquanto no caso de hipovolemia bastante grave, a taquicardia reaparece. A bradicardia pode ser devida à manifestação de um reflexo depressor mediado pelo vago, provavelmente relacionado com a perda de sangue limitante.

A vasoconstrição dos rins reduz a filtração glomerular. Esse fato diminui a perda de água, porém atinge um ponto em que os produtos nitrogenados do metabolismo se acumulam no sangue (**azotemia pré-renal**). Se a hipotensão for prolongada, ocorrerá um comprometimento grave do túbulo renal, levando à insuficiência renal aguda.

A queda da pressão sanguínea e a diminuição do poder carreador de $O_2$ pelo sangue, causados pela perda de eritrócitos, levam ao estímulo dos quimiorreceptores carotídeos e aórticos. Esse fato não apenas estimula a respiração, como também aumenta a descarga vasoconstritora. Na hipovolemia grave, a pressão é tão baixa que não existe mais qualquer descarga a partir dos barorreceptores carotídeo e aórtico. Isso ocorre quando a pressão sanguínea média está em torno de 70 mmHg. Sob essas condições, se a descarga aferente a partir dos quimiorreceptores via seio carotídeo e nervo vago for interrompida,

ocorrerá uma posterior queda paradoxal, e não um aumento, na pressão sanguínea.

A hipovolemia causa um aumento marcante nos níveis circulantes dos hormônios pressores angiotensina II, epinefrina, norepinefrina e vasopressina. A secreção de ACTH também é aumentada e tanto a angiotensina II quanto o ACTH causam uma elevação aguda na secreção de aldosterona. A retenção resultante de $Na^+$ e água volta a expandir o volume sanguíneo.

## Choque refratário

Alguns pacientes com hipovolemia ou choque séptico morrem logo após o aparecimento da condição e outros se recuperam quando os mecanismos compensatórios levam gradualmente a circulação a sua condição normal. Em um grupo intermediário de pacientes, o choque persiste durante horas e progride gradualmente. Finalmente, atinge um estado no qual não ocorre mais qualquer resposta aos vasopressores e, mesmo que o volume sanguíneo volte ao normal, o débito cardíaco continuará diminuído. Essa condição é conhecida como **choque refratário**. Ela costuma ser chamada de **choque irreversível** e os pacientes ainda morrem apesar de um tratamento vigoroso. Entretanto, mais e mais pacientes são salvos conforme aumenta o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos e melhora o tratamento. Portanto, "choque refratário" parece ser um termo mais apropriado.

Vários fatores parecem levar ao choque refratário. Os esfíncteres pré-capilares ficam contraídos durante várias horas, mas em seguida relaxam, enquanto as vênulas pós-capilares permanecem contraídas. Portanto, o sangue flui para o interior dos capilares e lá permanece. Vários mecanismos de compensação positivos contribuem para o estado refratário. Por exemplo, a isquemia cerebral diminui as descargas cardíaca e vasomotora, fazendo com que a pressão sanguínea caia, tornando o choque pior. Esse, por sua vez, causa uma posterior redução no fluxo sanguíneo cerebral. Além disso, o fluxo sanguíneo no miocárdio está reduzido durante o choque grave. A insuficiência do miocárdio torna a ação de bombeamento do coração menos eficiente e, conseqüentemente, piora o choque e posteriormente diminui o fluxo sanguíneo no miocárdio.

Uma complicação do choque, que apresenta uma taxa de mortalidade muito alta, é o comprometimento pulmonar com produção da síndrome da angústia respiratória aguda. A causa parece ser o comprometimento da célula endotelial dos capilares e o dano às células epiteliais alveolares com a liberação de citocinas (ver Cap. 9).

***Quadro 11.6*** Reações compensatórias ativadas pela hipovolemia

| |
|---|
| Vasoconstrição |
| Taquicardia |
| Venoconstrição |
| Taquipnéia → bombeamento torácico aumentado |
| Inquietação → bombeamento aumentado no músculo esquelético (em alguns casos) |
| Deslocamento aumentado do fluido intersticial para os capilares |
| Secreção aumentada de vasopressina |
| Secreção aumentada de glicocorticóides |
| Secreção aumentada de renina e aldosterona |
| Secreção aumentada de eritropoietina |
| Síntese de proteína plasmática aumentada |

## Formas de choque hipovolêmico

O **choque hemorrágico** é provavelmente a forma de choque mais cuidadosamente estudada, por ser facilmente reproduzida em animais de laboratório. Com hemorragia moderada (5 a 15 m$\ell$/kg de peso corporal), a pressão de pulso é reduzida, porém a pressão arterial média pode permanecer normal. Com hemorragia mais grave, a pressão sanguínea sempre cai.

Após a hemorragia, a perda de proteína plasmática no sangue perdido é gradualmente substituída pela síntese hepática e a concentração de proteínas plasmáticas volta ao normal em 3 a 4 dias. A elevação na eritropoietina circulante aumenta a formação de eritrócitos, porém leva de 4 a 8 semanas para ser restaurada a sua contagem normal.

O **choque traumático** se decorrente de quando ocorre um dano grave no músculo ou no osso. Esse é o tipo de choque encontrado no caso de vítimas de guerra e de acidentes de automóvel. O sangramento para o interior das áreas comprometidas é a principal causa desse choque. A quantidade de sangue que pode ser perdida no local do dano, embora pareça relativamente pequena, é importante; os músculos da coxa podem acomodar 1 $\ell$ de sangue extravasado, por exemplo, com um aumento de apenas 1 cm no seu diâmetro.

O rompimento do músculo esquelético é um problema adicional sério, quando o choque é acompanhado de esmagamento extenso do músculo (**síndrome de esmagamento**). Quando a pressão nos tecidos for aliviada e eles forem, mais uma vez, perfundidos com sangue, serão gerados radicais livres que causarão posterior destruição do tecido (**dano induzido por reperfusão**). O $Ca^{2+}$ elevado nas células comprometidas pode alcançar níveis tóxicos. Grandes quantidades de $K^+$ entram na circulação. A mioglobina e outros produtos provenientes do tecido reperfundido podem se acumular nos rins, onde a filtração glomerular já se encontra reduzida pela hipotensão e os túbulos podem ficar obstruídos, causando anúria.

O **choque cirúrgico** é decorente de combinações, em proporções variadas, de hemorragia externa, sangramento para o interior de tecidos danificados e desidratação.

No **choque por queimaduras**, ocorre perda de plasma a partir das superfícies queimadas e o hematócrito se eleva em vez de cair, produzindo hemoconcentração grave. Além disso, ocorrem alterações metabólicas complexas. Por essas razões, além dos problemas de fácil infecção das áreas danificadas e do comprometimento renal, a taxa de mortalidade, quando queimaduras de terceiro grau cobrem mais de 75% do corpo, é próxima a 100%.

## *Choque distributivo*

No choque distributivo, a maior parte dos sinais e sintomas descritos anteriormente está presente. Entretanto, a vasodilatação faz com que a pele fique quente, em vez de fria e úmida. O **choque anafilático** é um bom exemplo de choque distributivo. Nessa condição, uma reação alérgica acelerada induz a liberação de grandes quantidades de histamina, produzindo vasodilatação marcante. A pressão sanguínea cai porque o tamanho do sistema vascular excede a quantidade de sangue nele contida, embora o volume sanguíneo seja normal.

Um segundo tipo de choque distributivo é o **choque neurogênico**, onde uma repentina expansão da atividade autônoma leva à vasodilatação e ao acúmulo de sangue nas veias. A diminuição resultante do retorno venoso reduz o débito cardíaco e, freqüentemente, produz um desmaio, ou **síncope**, uma súbita perda transitória de consciência. Uma forma comum é

a **síncope postural**, que ocorre durante a elevação, a partir de uma posição sentada ou deitada. Esse fato é comum em pacientes sob a administração de fármacos que bloqueiam a descarga simpática ou os seus efeitos nos vasos sanguíneos. A queda para a posição horizontal restaura o fluxo sanguíneo no cérebro e recupera a consciência. A pressão no seio carotídeo produzida, por exemplo, por um colar apertado, pode causar bradicardia e hipotensão suficientes para levar ao desmaio (síncope do seio carotídeo). O desmaio ocasionado por uma variedade de atividades tem recebido denominações apropriadas, tais como síncope da micção, síncope da tosse, síncope da deglutição e síncope do esforço.

A síncope resultante do choque neurogênico é geralmente benigna. Entretanto, deve ser distinguida da síncope proveniente de outras causas e, portanto, merece investigação. Cerca de 25% dos episódios de síncope são de origem cardíaca e são causados por obstrução transitória do fluxo sanguíneo pelo coração ou por diminuição repentina do débito cardíaco, causada por várias arritmias cardíacas. Além disso, o desmaio é o sintoma presente em 7% de pacientes com infarto do miocárdio.

Outra forma de choque distributivo é o **choque séptico**. Essa condição foi discutida em detalhes no Cap. 4. Atualmente representa a causa mais comum de morte nas unidades de tratamento intensivo (UTI) dos EUA. É uma condição complexa que inclui elementos do choque hipovolêmico, resultante da perda de plasma para os tecidos ("terceiro espacejamento") e do choque cardiogênico, causado por toxinas que danificam o miocárdio. Está associado à produção excessiva de ON e a terapia com agentes que capturam o ON pode ser benéfica.

A síndrome do choque tóxico por estreptococos é uma forma particularmente grave de choque séptico, no qual estreptococos do grupo A infectam tecidos profundos; a proteína M, presente na superfície dessas bactérias, possui um efeito antifagocítico. Ela também é liberada na circulação, onde se agrega com o fibrinogênio.

### *Choque cardiogênico*

Quando a função de bombeamento do coração está comprometida, a ponto do fluxo sanguíneo que chega aos tecidos não ser mais adequado às necessidades metabólicas do repouso, ocorre o **choque cardiogênico**. Esse é mais comumente causado pelo infarto extenso do ventrículo esquerdo, porém também pode ser causado por outras doenças que comprometam severamente a função ventricular. Os sintomas são aqueles do choque hipovolêmico, acrescidos da congestão dos pulmões e das vísceras, resultante da incapacidade do coração para se livrar de todo o sangue venoso que a ele retorna. Conseqüentemente, a condição é algumas vezes chamada de "choque de congestão". A incidência de choque em pacientes com infarto do miocárdio é de cerca de 10% e a taxa de mortalidade está entre 60 e 90%.

### *Choque obstrutivo*

O quadro de choque de congestão também é encontrado no **choque obstrutivo**. As causas incluem embolia pulmonar maciça, pneumotórax de tensão com torção das grandes veias e sangramento para o interior do pericárdio, com pressão externa no coração (**tamponamento cardíaco**). Nas últimas duas condições, é necessária uma cirurgia imediata para impedir a morte. O pulso paradoxal ocorre no tamponamento cardíaco. Normalmente, a pressão sanguínea cai cerca de 5 mmHg durante a inspiração. No pulso paradoxal, essa resposta é exagerada e a pressão sanguínea cai 10 mmHg ou mais, como resultado da pressão aumentada do fluido no saco pericárdico sobre a superfície externa do coração. Entretanto, o pulso paradoxal também ocorre com a respiração ofegante na asma grave, enfisema e obstrução das vias respiratórias superiores.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**17.** *Quais são as quatro principais formas fisiopatológicas do choque?*

**18.** *Enumere três conseqüências fisiopatológicas da acidose láctica no choque.*

**19.** *Enumere três fatores que podem levar ao choque refratário.*

**20.** *Descreva cinco formas específicas de choque hipovolêmico.*

**21.** *Enumere três formas específicas de choque distributivo e diferencie-as do choque hipovolêmico.*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 40

*Um homem negro de 56 anos se apresenta ao consultório para um exame clínico de rotina. Ele não é consultado por um médico há 10 anos. Na sua chegada, apresentou pressão sanguínea de 160/90.*

Questões

**A.** *Esse homem apresenta hipertensão? Por que sim ou por que não?*

**B.** *Que achados clínicos poderiam estar presentes se ele tivesse hipertensão duradoura?*

**C.** *Cite algumas das complicações importantes da hipertensão.*

**D.** *Cite algumas causas da hipertensão.*

### CASO 41

*Uma mulher jovem é trazida ao departamento de emergência pela ambulância, após um acidente grave de motocicleta. Ela está inconsciente. A sua pressão sanguínea é de 60/40 mmHg; o batimento cardíaco é de 150 bpm. Ela é intubada e está sendo ventilada manualmente. Não há evidências de traumatismo craniano. As pupilas estão com 2 mm e reativas. Ela reage à dor. O exame cardíaco revela a ausência de sopros, galopes ou atritos. Os pulmões estão claros à auscultação. O abdome está tenso, com os sons intestinais diminuídos. As extremidades estão frias e úmidas, com pulsação fraca. Apesar da reposição agressiva de sangue e fluido, a paciente morre.*

Questões

**A.** *Quais são as quatro principais causas fisiopatológicas do choque? Qual delas provavelmente ocorreu nesta paciente?*

**B.** *Que mecanismo patogenético contribui para a falta de reação desta paciente? Para as extremidades frias e pálidas?*

**C.** *Que formas de choque hipovolêmico podem ter ocorrido nesta paciente? Por quê?*

## BIBLIOGRAFIA


### Geral

Dampney RA: Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. Physiol Rev 1994;74:323.

Dibona GF: Nervous kidney: Interaction between renal nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. Hypertension 2000;36:1083.

Ferrara N, Alitalo K: Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. Nat Med 1999;5:1359.

Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998;339:321.

Mark DB, Felker GM: B-type natriuretic peptide—a biomarker for all seasons? N Engl J Med 2004;350:718.

Rubattu S *et al*: In the search for stroke genes: A long and winding road. Am J Hypertens 2004;17:197.

Wright SJ: Human embryonic stem-cell research: Science and ethics. Am Scientist 1999;87:352.

### Aterosclerose

Anderson TJ *et al*: Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Am J Cardiol 1995;75:71B.

Becker AE *et al*: The role of inflammation and infection in coronary artery disease. Annu Rev Med 2001;52:289.

Brewer HB Jr: Increasing HDL cholesterol levels. N Engl J Med 2004; 350:1491.

De Caterina R, Zampolli A: From asthma to atherosclerosis — 5-lipoxygenase, leukotrienes, and inflammation. N Engl J Med 2004;350:4.

Klett EL, Patel SB: Biomedicine. Will the real cholesterol transporter please stand up? Science 2004;303:1149.

Lusis AJ: Atherosclerosis. Nature 2000;407;233.

### Hipertensão

Corvol P, Jeunemaitre X: Molecular genetics of human hypertension: Role of angiotensinogen. Endocr Rev 1997;18:662.

Izzo JL, Black HR (editors): Hypertension Primer, 2nd ed. American Heart Association, 1999.

Reaven GM *et al*: Hypertension and associated metabolic abnormalities—The role of insulin resistance and the sympathoad-renal system. N Engl J Med 1996;334:374.

Rubin PC (editor): Hypertension in Pregnancy.Elsevier, 2000.

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Hypertension. JAMA 2003;289:2560.

Wilkinson IB, Cockcroft JP: Mind the gap: Cardiovascular risk and isolated systolic hypertension. Am J Hypertens 2001;13:1315.

### Choque

Barry WL, Sarembock IJ: Cardiogenic shock: Therapy and prevention. Clin Cardiol 1998;21:72.

Brown EJ: The molecular basis of streptococcal toxic shock syndrome. N Engl J Med 2004;350:2092.

Choi PT *et al*: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systematic review. Crit Care Med 1999;27:200.

De Angelo J: Nitric oxide scavengers in the treatment of shock associated with the systemic inflammatory response syndrome. Expert Opin Pharmacother 1999;1:19.

Landry DW, Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med 2001;345:588.

Levi M, ten Cate H: Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999;341:586.

# Distúrbios da medula supra-renal

12

*Stephen J. McPhee, MD*

A **medula supra-renal** secreta catecolaminas (epinefrina, norepinefrina e dopamina). As catecolaminas ajudam a preparar o indivíduo a enfrentar situações de emergência. A principal afecção da medula supra-renal é o **feocromocitoma**, uma neoplasia caracterizada pela secreção excessiva de catecolaminas.

## ESTRUTURA E FUNÇÃO NORMAIS DA MEDULA SUPRA-RENAL

### ANATOMIA

A medula supra-renal, de cor castanho-avermelhada, ocupa a porção central da glândula supra-renal (ver Fig. 21.2). Algumas vezes, verifica-se a presença de tecido medular acessório no retroperitônio, próximo aos gânglios simpáticos, ou ao longo da parte abdominal da aorta (paragânglios) (Fig. 12.1).

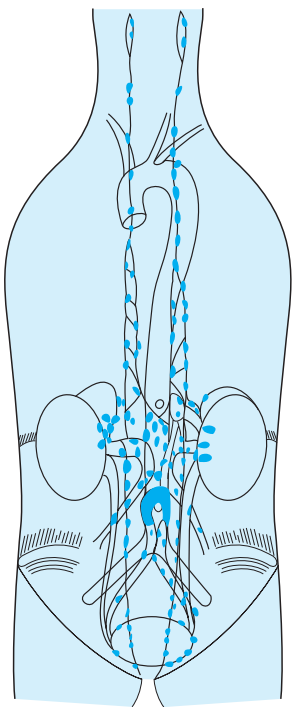


***Fig. 12.1*** Distribuição anatômica do tecido cromafim extra-supra-renal no recém-nascido. (Reproduzido, com autorização, de Coupland R: *The Natural History of the Chromaffin Cell*. Longman, Green, 1965.)

### HISTOLOGIA

A medula supra-renal é constituída de células poliédricas dispostas em cordões ou em aglomerados. Na sua embriologia, as células da medula supra-renal originam-se das células da crista neural. As células medulares são inervadas por fibras nervosas pré-ganglionares colinérgicas, que chegam à glândula através dos nervos esplâncnicos. As células parenquimatosas medulares acumulam e armazenam seus produtos hormonais em grânulos secretores densos e proeminentes, de 150 a 350 nm de diâmetro. Histologicamente, essas células e grânulos exibem alta afinidade por sais de cromo (**reação cromafim**) e, portanto, são denominadas **células cromafins**, enquanto os grânulos são conhecidos como **grânulos cromafins**. Os grânulos contêm as catecolaminas epinefrina e norepinefrina. Quanto à sua morfologia, podem-se distinguir dois tipos de células medulares: as células secretoras de epinefrina, que possuem grânulos maiores e menos densos, e as células secretoras de norepinefrina, que possuem grânulos menores e muito densos. Não foram identificadas células distintas secretoras de dopamina. Cerca de 90% das células medulares são do tipo secretor de epinefrina, enquanto 10% são do tipo secretor de norepinefrina.

### FISIOLOGIA

As catecolaminas ajudam a regular o metabolismo, a contratilidade do músculo cardíaco e do músculo liso, e a neurotransmissão.

#### Formação, secreção e metabolismo das catecolaminas

A medula supra-renal secreta três catecolaminas: epinefrina, norepinefrina e dopamina. A secreção ocorre após liberação de acetilcolina dos neurônios pré-ganglionares que inervam as células medulares. A Fig. 12.2 mostra as principais vias de biossíntese e os intermediários hormonais das catecolaminas. Nos seres humanos, a maior parte (80%) da produção de catecolaminas da medula supra-renal consiste em epinefrina. A norepinefrina é encontrada principalmente nas terminações nervosas do sistema nervoso simpático, bem como no SNC, onde atua como importante neurotransmissor.

Cerca de 70% da epinefrina e da norepinefrina e 95% da dopamina encontradas no plasma estão conjugadas com sulfato e são inativas. Em decúbito dorsal, o nível plasmático normal de epinefrina livre é de cerca de 30 pg/m$\ell$ (0,16 nmol/$\ell$); ocorre um aumento de 50 a 100% na posição ortostática. O nível plasmático normal de norepinefrina livre é de cerca de 300 pg/m$\ell$ (1,8 nmol/$\ell$), enquanto o nível plasmático de dopamina livre é de cerca de 35 pg/m$\ell$ (0,23 nmol/$\ell$).

A maior parte do metabolismo das catecolaminas ocorre no interior das células onde são sintetizadas, principalmente devi-

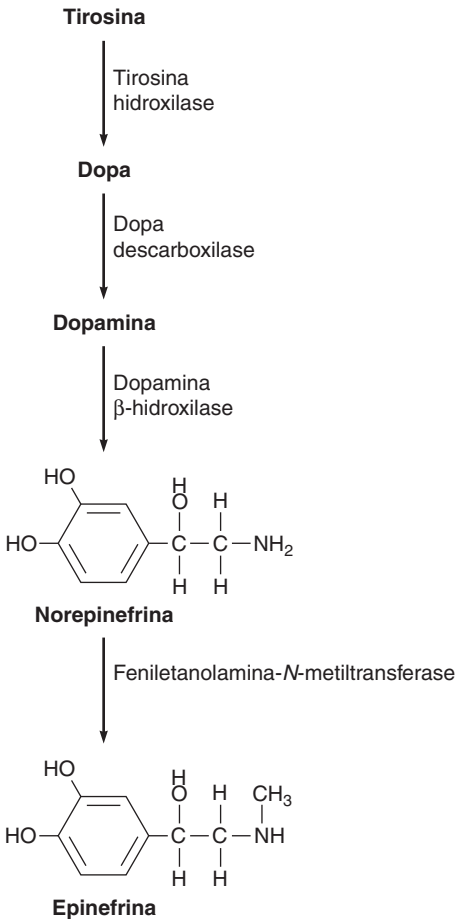



***Fig. 12.2*** **Biossíntese das catecolaminas.** (Modificado e reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7ª ed., McGraw-Hill, 2004.)

do ao escapamento das catecolaminas de suas reservas vesiculares para o citoplasma. Essas reservas vesiculares encontram-se em equilíbrio dinâmico, com difusão passiva contrabalançada por um transporte ativo de fora para dentro, controlado por transportadores de monoaminas vesiculares. Nos neurônios catecolaminérgicos, a presença de monoaminoxidase no citoplasma leva à formação de catecolaldeídos reativos. A produção desses aldeídos tóxicos depende da dinâmica da troca de monoaminas vesiculares e axoplasmáticas e da conversão em ácidos ou álcoois não-tóxicos catalisada por enzimas. Nos nervos simpáticos, o aldeído produzido a partir da norepinefrina é convertido em 3,4-diidroxifenilglicol. A *O*-metilação extraneuronial subseqüente leva à produção de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, e a sua oxidação no fígado, catalisada por álcool e aldeído desidrogenases, leva à formação do ácido vanililmandélico (VMA). Em comparação com a desaminação intraneuronial, a *O*-metilação extraneuronial da norepinefrina e da epinefrina a metanefrinas representa uma via menor de metabolismo.

A medula supra-renal constitui a única fonte maior de metanefrinas. Na circulação, as catecolaminas possuem meia-vida curta de cerca de 2 min. Em condições normais, apenas quantidades muito pequenas de epinefrina livre (cerca de 6 μg/dia) e de norepinefrina (cerca de 30 μg/dia) são excretadas, enquanto ocorre excreção diária de cerca de 700 μg de VMA.

## Regulação da secreção de catecolaminas

Os estímulos fisiológicos afetam a secreção medular através do sistema nervoso. As células medulares secretam catecolaminas após a liberação de acetilcolina dos neurônios pré-ganglionares que as inervam. A secreção de catecolaminas apresenta-se baixa no estado basal e diminui ainda mais durante o sono. Em situações de emergência, ocorre aumento da secreção de catecolaminas pela supra-renal como parte de uma descarga simpática generalizada, que serve para preparar o indivíduo para o estresse (resposta de "luta-ou-fuga"). A hipoglicemia e certos fármacos também constituem poderosos estímulos para a secreção de catecolaminas.

## Mecanismo de ação das catecolaminas

Os efeitos da epinefrina e da norepinefrina são mediados pelas suas ações sobre duas classes de receptores: os receptores α e betaadrenérgicos (Quadro 12.1). Os receptores α são subdivididos em receptores $\alpha_1$ e $\alpha_2$, enquanto os receptores β são subdivididos em receptores $\beta_1$, $\beta_2$ e $\beta_3$. Os receptores $\alpha_1$ medeiam a contração do músculo liso nos vasos sanguíneos e no trato geniturinário (GU) e aumentam a glicogenólise. Os receptores $\alpha_2$ medeiam o relaxamento do músculo liso no trato GI e a vasoconstrição de alguns vasos sanguíneos. Os receptores $\alpha_2$ também diminuem a secreção de insulina. Os receptores $\beta_1$ medeiam um aumento na freqüência e na força de contração do miocárdio e estimulam a lipólise e a liberação de renina. Os receptores $\beta_2$ medeiam o relaxamento do músculo liso nos brônquios, nos vasos sanguíneos, no trato GU e no trato GI, enquanto aumentam a gliconeogênese e a glicogenólise hepáticas, a glicogenólise muscular e a liberação de insulina e de glucagon.

Os mecanismos moleculares subjacentes à função dos receptores adrenérgicos estão, hoje, pelo menos parcialmente elucidados. A estimulação dos receptores $\alpha_1$-adrenérgicos resulta em aumento na concentração intracelular de $Ca^{2+}$. Diversos mecanismos estão envolvidos. Em primeiro lugar, ocorre ativação da fosfolipase C pela proteína estimuladora de ligação de guanina nucleotídio, $G_s$. A fosfolipase C hidrolisa o fosfolipídio limitado por membrana, o fosfatidilinositol-4,5-difosfato, produzindo dois segundos mensageiros: o diacilglicerol e o inositol 1,4,5-trifosfato. Por sua vez, o diacilglicerol ativa a proteinocinase C, que fosforila vários substratos celulares. O inositol 1,4,5-trifosfato estimula a liberação de $Ca^{2+}$ intracelular, que desencadeia então diversas respostas celulares.

A ativação dos receptores $\alpha_2$-adrenérgicos resulta em diminuição do 3′,5′-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular. O mecanismo envolve a interação do receptor com uma proteína G inibitória, $G_i$, com conseqüente inibição da adenililciclase. A queda nos níveis de cAMP leva a uma redução na atividade da proteinocinase A dependente de cAMP. A proteína $G_i$ também estimula os canais de $K^+$ e inibe os canais de cálcio sensíveis à voltagem.

Por outro lado, os receptores betaadrenérgicos estimulam a adenililciclase através da mediação da $G_s$. Por conseguinte, a ativação dos receptores betaadrenérgicos leva a um aumento do cAMP, à ativação da proteinocinase A dependente de cAMP e à conseqüente fosforilação de diversas proteínas celulares. A proteína $G_s$ também pode ativar diretamente os canais de $Ca^{2+}$ sensíveis à voltagem na membrana plasmática do músculo cardíaco e do musculoesquelético.

Em geral, os receptores $\alpha_1$ e $\beta_1$-adrenérgicos são encontrados em órgãos e tecidos (p. ex., coração e intestino) intensamente

***Quadro 12.1*** Efeitos fisiológicos das catecolaminas sobre os receptores adrenérgicos de determinados tecidos[1]

| Órgão ou tecido | Receptor adrenérgico | Efeito |
|---|---|---|
| Coração (miocárdio) | $\beta_1$<br>$\alpha_1, \beta_1$<br>$\beta_1$<br>$\beta_1$ | Aumento da força de contração (efeito inotrópico)<br>Aumento da freqüência de contração (efeito cronotrópico)<br>Aumento da excitabilidade (predispondo à arritmia)<br>Aumento da velocidade de condução nodal AV |
| Vasos sanguíneos (músculo liso vascular) | $\alpha_1, \alpha_2$<br>$\beta_2$ | Vasoconstrição, hipertensão<br>Vasodilatação |
| Rim (células justaglomerulares) | $\beta_1$ | Aumento da liberação de renina |
| Intestino (músculo liso intestinal) | $\alpha_1$<br>$\beta_2$ | Aumento do tônus do esfíncter (hiperpolarização); diminuição da motilidade (relaxamento)<br>Diminuição da motilidade (relaxamento) |
| Pâncreas (células B) | $\alpha_2$<br>$\beta_2$ | Diminuição da liberação de insulina<br>Diminuição da liberação de glucagon<br>Aumento da liberação de insulina<br>Aumento da gliconeogênese |
| Fígado | $\alpha_1, \beta_2$ | Aumento da liberação de glucagon<br>Aumento da glicogenólise<br>Liberação de potássio |
| Tecido adiposo | $\alpha$<br>$\beta_1, \beta_3$ | Diminuição da lipólise<br>Aumento da lipólise |
| Pele (p. ex., glândulas apócrinas nas mãos, axilas) | $\alpha_1$ | Aumento da sudorese |
| Pulmões (músculo liso brônquico) | $\beta_2$ | Dilatação dos brônquios e bronquíolos |
| Útero (músculo liso geniturinário) | $\alpha_1$<br>$\beta_2$ | Contração<br>Relaxamento |
| Bexiga (músculo liso geniturinário) | $\alpha_1$<br>$\beta_2$ | Contração<br>Relaxamento |
| Musculoesquelético | $\beta_2$ | Vasodilatação<br>Aumento da glicogenólise<br>Aumento da liberação de ácido láctico |
| Plaquetas | $\alpha_2$ | Agregação |
| SNC | $\alpha$ | Aumento do estado de alerta, ansiedade, medo |
| Nervos periféricos | $\alpha_2$ | Diminuição da liberação de norepinefrina |
| Maioria dos tecidos | $\beta_3$ | Aumento da calorigênese<br>Aumento do metabolismo |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Gardner DG (editores): *Basic and Clinical Endocrinology*, 7ª ed., McGraw-Hill, 2004.

inervados pelos nervos simpáticos — e localizados de modo a serem prontamente ativados por estimulação desses nervos simpáticos. Os receptores $\alpha_1$ e $\beta_1$-adrenérgicos são preferencialmente estimulados pela norepinefrina, particularmente aquela liberada das terminações nervosas. Em contraste, os receptores $\alpha_2$ e $\beta_2$-adrenérgicos são geralmente encontrados em locais pós-juncionais em órgãos e tecidos (p. ex., músculo uterino e brônquico, musculoesquelético) distantes dos locais de liberação de norepinefrina. Os receptores $\alpha_2$ e $\beta_2$-adrenérgicos são preferencialmente estimulados pelas catecolaminas circulantes, sobretudo pela epinefrina.

## Efeitos das catecolaminas

As catecolaminas têm sido denominadas os hormônios de luta-ou-fuga, visto que seus efeitos sobre o coração, os vasos sanguíneos, o músculo liso e o metabolismo ajudam o organismo a responder ao estresse. Os principais efeitos fisiológicos das catecolaminas estão indicados no Quadro 12.1.

Na circulação periférica, a norepinefrina provoca vasoconstrição na maioria dos órgãos (através dos receptores $\alpha_1$). A epinefrina produz vasodilatação através dos receptores $\beta_2$ no musculoesquelético e no fígado, enquanto exerce um efeito de vasoconstrição nos outros locais. O primeiro efeito supera habitualmente o segundo, e, por essa razão, a epinefrina diminui, em geral, a resistência periférica total.

A norepinefrina provoca elevação da pressão arterial sistólica e diastólica. A elevação da pressão arterial estimula os barorreceptores carotídeos e aórticos, resultando em bradicardia reflexa e queda do débito cardíaco. A epinefrina produz alargamento da pressão do pulso, porém não estimula os barorreceptores no mesmo grau, de modo que ocorrem elevação da pressão do pulso e aumento do débito cardíaco.

Os efeitos das catecolaminas sobre o metabolismo incluem efeitos sobre a glicogenólise, a lipólise e a secreção de insulina mediados pelos receptores tanto α quanto betaadrenérgicos. Esses efeitos metabólicos resultam primariamente da ação da epinefrina sobre quatro tecidos-alvo: o fígado, o músculo, o pâncreas e o tecido adiposo (ver Quadro 12.1). O resultado consiste em elevação dos níveis circulantes de glicose e de ácidos graxos livres. O aumento de suprimento dessas duas substâncias ajuda a fornecer um suprimento adequado de energia metabólica ao sistema nervoso e ao músculo durante o estresse fisiológico.

A quantidade de epinefrina e de norepinefrina no plasma necessária para produzir esses diversos efeitos foi determinada pela infusão de catecolaminas a indivíduos em repouso. No caso da norepinefrina, o limiar para os efeitos cardiovasculares e metabólicos consiste em um nível plasmático de cerca de 1.500 pg/mℓ, ou seja, cerca de cinco vezes o nível basal. Nos indivíduos normais, o nível plasmático de norepinefrina raramente ultrapassa esse limiar. Entretanto, no caso da epinefrina, o limiar para a taquicardia ocorre em um nível plasmático de cerca de 50 pg/mℓ, ou seja, duas vezes o nível basal. O limiar para a elevação da pressão arterial sistólica e a lipólise situa-se em cerca de 75 pg/mℓ; para o aumento da glicose e do lactato, em cerca de 150 pg/mℓ; e para o aumento da secreção de insulina, em cerca de 40 pg/mℓ. Nos indivíduos normais, os níveis plasmáticos de epinefrina freqüentemente ultrapassam esses limiares.

O efeito fisiológico da dopamina circulante não é conhecido. Em nível central, a dopamina atua inibindo a secreção de prolactina. Na periferia, a dopamina, quando injetada em pequenas doses, provoca vasodilatação renal, provavelmente através de sua ligação a um receptor dopaminérgico específico. Em doses moderadas, a dopamina também provoca vasodilatação da circulação mesentérica e coronária e vasoconstrição perifericamente. Exerce um efeito inotrópico positivo sobre o coração, mediado pela sua ação sobre os receptores $\beta_1$-adrenérgicos. A dopamina, em doses moderadas a grandes, aumenta a pressão arterial sistólica, sem afetar a pressão diastólica.

## AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Qual a origem embriológica das células da medula supra-renal?*
2. *Quais as fibras nervosas que inervam a medula supra-renal?*
3. *Quais as catecolaminas secretadas pela medula supra-renal nos seres humanos? Entre essas catecolaminas, qual o principal produto?*
4. *Quais os principais estímulos fisiológicos da secreção de catecolaminas?*
5. *Quais os subtipos e a distribuição dos receptores de catecolaminas?*
6. *Quais os processos fisiológicos controlados por cada subtipo de receptor de catecolaminas, e como as catecolaminas desencadeiam cada um desses processos fisiológicos?*

### Distúrbios da medula supra-renal: considerações gerais

O **feocromocitoma** é um tumor incomum do tecido da medula supra-renal, que leva à produção de quantidades excessivas de catecolaminas. Tipicamente, os pacientes apresentam hipertensão persistente ou episódica, ou uma síndrome caracterizada por palpitações episódicas, taquicardia, dor torácica, cefaléia, ansiedade, empalidecimento, sudorese excessiva, hiperglicemia e glicosúria. Em geral, o feocromocitoma pode ser curado quando diagnosticado e tratado corretamente. As séries de necropsia sugerem que muitos feocromocitomas não são clinicamente suspeitos.

# FISIOPATOLOGIA DE DISTÚRBIOS ESPECÍFICOS DA MEDULA SUPRA-RENAL

## FEOCROMOCITOMA

Os feocromocitomas são neoplasias de células cromafins da medula supra-renal ou de locais extramedulares. Esses tumores secretam quantidades excessivas de epinefrina, norepinefrina ou ambas (raramente dopamina). A maioria dos feocromocitomas secreta norepinefrina e provoca hipertensão persistente ou, com menos freqüência, episódica. Os feocromocitomas que secretam epinefrina causam hipertensão com menos freqüência; com mais freqüência, provocam hiperglicemia episódica, glicosúria e outros efeitos metabólicos.

O Quadro 12.2 fornece um resumo das características clínicas dos feocromocitomas. Os feocromocitomas são incomuns e, provavelmente, são encontrados em menos de 0,1% de todos os pacientes com hipertensão e em cerca de dois indivíduos

***Quadro 12.2*** Características clínicas do feocromocitoma[1]

| | |
|---|---|
| Epidemiologia | Adultos; ambos os sexos; todos os grupos etários, particularmente 30 a 50 anos |
| Comportamento biológico | 90% benignos; 10% malignos |
| Secreção | Níveis elevados de catecolaminas; a maioria secreta norepinefrina |
| Manifestações clínicas | Hipertensão persistente ou, menos comumente, episódica, sudorese, palpitações, hiperglicemia, glicosúria<br>Em certas ocasiões, assintomático (encontrado incidentalmente na TC ou IRM) |
| Características macroscópicas | Massa, freqüentemente hemorrágica; 10% bilaterais; 10% extra-supra-renais |
| Características microscópicas | Ninhos de grandes células, estroma vascular |

[1]Modificado de Chandrasoma P, Taylor CR (editores): *Concise Pathology*, 2ª ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. Copyright © 1994 por McGraw-Hill Companies, Inc.

por milhão. Os feocromocitomas acometem ambos os sexos e ocorrem em todos os grupos etários, porém são mais freqüentemente diagnosticados na quarta ou quinta décadas de vida. Em comparação com os adultos, as crianças com feocromocitomas têm mais tendência a apresentar tumores multifocais ou extra-supra-renais, e deve-se sempre excluir uma síndrome familiar etiológica.

O diagnóstico é importante, visto que a súbita liberação de catecolaminas desses tumores durante uma cirurgia ou um parto obstétrico pode ser fatal. Algumas vezes, o feocromocitoma é designado como "o tumor dos 10%", visto que 10% ocorrem nos paragânglios extra-supra-renais, 10% localizam-se fora do abdome, 10% são múltiplos, 10% são bilaterais, cerca de 10% não estão associados à hipertensão, 10% acometem crianças e 10% são malignos. Anteriormente, acreditava-se que cerca de 10% dos feocromocitomas ocorriam como parte de uma síndrome familiar; todavia, hoje, parece que, na verdade, cerca de 20 a 30% dos casos são familiares.

## Etiologia

Várias síndromes genéticas, todas transmitidas de modo autossômico dominante, estão associadas a um risco aumentado de feocromocitoma. Cerca de 50% de todos os casos familiares são produzidos por uma de três síndromes: neurofibromatose tipo 1, síndrome de von Hippel-Lindau e neoplasia endócrina múltipla tipo II (NEM-II) (Quadro 12.3). Na atualidade, a base genética dessas síndromes já está bem definida. Os pacientes com neurofibromatose tipo 1 (doença de Recklinghausen) apresentam uma incidência aumentada de feocromocitoma em decorrência da mutação do gene *NF1*. O feocromocitoma é freqüente em famílias com a doença de von Hippel-Lindau, que é causada por mutações do gene supressor tumoral *VHL*.

Na síndrome de NEM-IIa (síndrome de Sipple), os feocromocitomas são observados em associação ao carcinoma medular produtor de calcitonina ou à hiperplasia de células C da tireóide, bem como a adenomas produtores de paratormônio (PTH) das paratireóides. Na NEM-IIb, os feocromocitomas ocorrem em associação ao carcinoma medular da tireóide e a numerosos neuromas da mucosa oral. Cerca de 40% dos pacientes com NEM-IIa e NEM-IIb apresentam feocromocitomas bilaterais. O gene responsável pela NEM-IIa e pela NEM-IIb foi localizado no cromossomo 10q11.2. Em 1993, foram detectadas mais de duas dúzias de famílias diferentes com NEM-IIa, que apresentavam mutações puntiformes de sentido incorreto do protooncogene *RET*, um gene do receptor de tirosinocinase, expresso em baixos níveis no tecido normal da tireóide humana e em níveis elevados no carcinoma medular da tireóide e no tecido do feocromocitoma. Subseqüentemente, foi documentada que a posição da mutação *RET* está relacionada com o fenótipo mórbido. Qualquer mutação do protooncogene *RET* em uma posição específica (códon 634) está associada ao feocromocitoma como parte da NEM-IIa, enquanto as mutações em uma posição diferente (códon 918) estão associadas ao feocromocitoma como parte da NEM-IIb. Essas mutações de linhagem germinativa do protooncogene *RET* foram os primeiros exemplos de uma mutação puntiforme oncogênica de ação dominante, responsável pela produção de uma neoplasia hereditária nos seres humanos. Essas mutações de sentido incorreto podem ser detectadas mediante análise do DNA, permitindo a identificação dos portadores de NEM.

Mais recentemente, foi também estabelecido que outros casos familiares de feocromocitoma, também transmitidos como caráter autossômico dominante, são causados por mutações de linhagem germinativa em dois genes (*SDHD, SDHB*) que codificam a enzima succinato desidrogenase.

As mutações de linhagem germinativa nos genes *RET, VHL, SDHB* e *SDHD* respondem, em seu conjunto, por cerca de 20% dos casos de feocromocitomas isolados. Entre todos os pacientes com feocromocitoma, incluindo aqueles com síndrome hereditária conhecida ou com história familiar positiva, a freqüência de mutações de linhagem germinativa nesses quatro

***Quadro 12.3*** Principais síndromes genéticas associadas ao feocromocitoma[1, 2]

| Síndrome[2] | Características clínicas | Genes | *Locus* |
|---|---|---|---|
| NEM-IIa | Carcinoma medular da tireóide<br>Hiperplasia das paratireóides<br>Feocromocitoma | *RET* | 10q11.2 |
| NEM-IIb | Carcinoma medular da tireóide<br>Feocromocitoma<br>Ganglioneuromas<br>Constituição marfanóide | | |
| NFI | Neurofibromas<br>Manchas café-com-leite<br>Nódulos de Lisch<br>Neurofibromas plexiformes<br>Displasia do esfenóide<br>Gliomas ópticos<br>Efélidas axilares e inguinais | *NFI* | 17q11.2 |
| VHL | Hemangioblastomas (cérebro, coluna vertebral, retina)<br>Câncer renal de células claras<br>Feocromocitoma | *VHL* | 3p26-25 |

**Chave:** NEM, neoplasia endócrina múltipla; NF1, neurofibromatose tipo 1; VHL, síndrome de von Hippel-Lindau.
[1]Outras síndromes genéticas associadas ao feocromocitoma incluem feocromocitoma familiar, esclerose tuberosa, ataxia telangiectasia e síndrome de Sturge-Weber.
[2]Modificado, com autorização, de Bryant J *et al.*: Pheochromocytoma: The expanding genetic differential diagnosis. J Natl Cancer Inst 2003;95:1196.

genes em conjunto aproxima-se de 30%. Em virtude dessa elevada freqüência, alguns especialistas recomendam atualmente uma avaliação genética, um aconselhamento genético e, talvez, testes genéticos para todos os pacientes com feocromocitomas, em particular para aqueles com história familiar positiva, doença multifocal ou diagnóstico estabelecido antes dos 50 anos. O teste genético também pode ser útil na triagem de famílias de portadores de mutações detectadas.

Quase todos os feocromocitomas (cerca de 90%) ocorrem no abdome, sendo a maioria (85%) localizada na medula supra-renal. Os feocromocitomas extra-supra-renais (algumas vezes denominados gangliomas ou paragangliomas) são encontrados na área perirrenal, no órgão de Zuckerkandl, na bexiga, no coração, no pescoço e na parte posterior do mediastino (Fig. 12.1). Os feocromocitomas extra-supra-renais respondem por 10% de todos os feocromocitomas nos adultos e por 30 a 40% dos feocromocitomas nas crianças. Em geral, são maiores do que os feocromocitomas supra-renais. Cerca de 10% dos feocromocitomas são multicêntricos e ocorrem, com mais freqüência, em ambas as glândulas supra-renais e, menos comumente, nos paragânglios extra-supra-renais.

Macroscopicamente, os feocromocitomas são, em geral, bem circunscritos, porém variam seu tamanho, desde menos de 1 g até vários quilogramas (Fig. 12.3). Trata-se de tumores altamente vasculares, que freqüentemente apresentam áreas císticas, necróticas ou hemorrágicas. Em nível microscópico, o tumor consiste em grandes células pleomórficas dispostas em camadas separadas por um estroma altamente vascular. No citoplasma, observam-se grânulos de armazenamento contendo catecolaminas, que se assemelham aos das células normais da medula supra-renal. As mitoses são raras, porém a invasão da cápsula supra-renal e dos vasos sanguíneos pelo tumor é comum, mesmo nos feocromocitomas benignos. Cerca de 10% dos feocromocitomas são malignos. A malignidade só se estabelece quando surge uma metástase em um local onde não se demonstra habitualmente a presença de células cromafins (p. ex., fígado, pulmão, osso ou cérebro). Os fatores de prognóstico desfavoráveis, que sugerem uma evolução maligna, incluem grande volume do tumor, extensão local, idade mais jovem do indivíduo, tumores de DNA aneuplóides e presença de feocromocitoma familiar.

Muito raramente, observa-se um quadro patológico de hiperplasia difusa da medula supra-renal na síndrome de NEM.

## Patogenia

A maioria dos feocromocitomas libera predominantemente norepinefrina, porém muitos também liberam epinefrina (Quadro 12.4). Raramente, o feocromocitoma libera principalmente ou apenas epinefrina e, muito raramente, principalmente ou apenas dopamina.

Em cerca de 50% dos pacientes com feocromocitoma, as manifestações clínicas variam na sua intensidade e ocorrem de modo episódico ou paroxístico. Os paroxismos estão relacionados com a descarga súbita de catecolaminas pelo tumor. O excesso súbito de catecolaminas provoca hipertensão, palpitações, taquicardia, dor torácica, cefaléia, ansiedade, palidez e sudorese excessiva. Em geral, esses paroxismos são observados várias vezes por semana, mas podem ocorrer apenas uma vez a intervalos de poucos meses, ou até 25 vezes/dia. Tipicamente, os paroxismos têm duração de 15 min ou menos, mas podem estender-se por vários dias. Com o decorrer do tempo, os paroxismos tornam-se habitualmente mais freqüentes; entretanto, de modo geral, suas características não se modificam. Pode ocorrer paroxismo típico em conseqüência de atividades que causam compressão do tumor (p. ex., ato de curvar-se, levantamento de peso, exercício, defecação, ingestão de alimento ou palpação profunda do abdome) e de transtornos emocionais ou ansiedade.

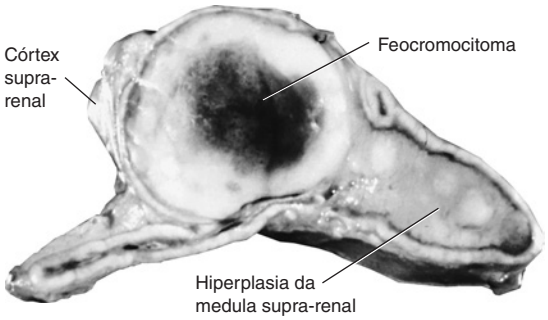



***Fig. 12.3*** Corte transversal da supra-renal, mostrando um feocromocitoma associado à hiperplasia da medula supra-renal em um paciente com neoplasia endócrina múltipla tipo IIa. O paciente também apresentou carcinoma medular da tireóide e um grande feocromocitoma na supra-renal oposta. (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. Copyright © 1998 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

Outros pacientes apresentam tumores de secreção persistente e sintomas mais crônicos, incluindo hipertensão contínua. Todavia, esses pacientes também exibem habitualmente paroxismos relacionados com aumentos transitórios na liberação de catecolaminas. A exposição a altos níveis de catecolaminas circulantes a longo prazo não parece produzir as respostas hemodinâmicas clássicas observadas após a administração aguda de catecolaminas. Isso pode ser devido, em parte, à dessensibilização do sistema cardiovascular às catecolaminas, podendo explicar por que alguns pacientes com feocromocitomas são totalmente assintomáticos.

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas do feocromocitoma devem-se à secreção aumentada de epinefrina e de norepinefrina. As manifestações comumente relatadas estão relacionadas no Quadro 12.5.

A manifestação inicial mais comum do feocromocitoma é a hipertensão. Em cerca de 50% dos casos, a hipertensão é contínua, porém a pressão arterial exibe flutuações acentuadas, com picos de pressão durante os paroxismos sintomáticos. Durante um episódio hipertensivo, a pressão arterial sistólica pode atingir 300 mmHg. Em cerca de 33% dos casos, a hipertensão é verdadeiramente intermitente. Em alguns indivíduos com feocromocitoma, não ocorre hipertensão. A elevação da pressão arterial causada pelo excesso de catecolaminas resulta de dois mecanismos: vasoconstrição das arteríolas mediada pelos receptores $\alpha$, com conseqüente elevação da resistência periférica; e aumentos do débito cardíaco e da liberação de renina mediados pelos receptores $\beta_1$, levando a níveis circulantes elevados de angiotensina II. O aumento da resistência vascular periférica total é, com muita probabilidade, primariamente responsável pela manutenção da pressão arterial elevada.

A crise hipertensiva pode ser precipitada por uma variedade de fármacos, incluindo antidepressivos tricíclicos, agentes antidopaminérgicos, metoclopramida e naloxona. Os betabloqueadores não devem ser administrados, até que se tenha estabeleci-

***Quadro 12.4*** Manifestações fisiopatológicas e clínicas do excesso de catecolaminas[1]

| Tecido-alvo | Efeito fisiológico | Excesso de catecolaminas | |
|---|---|---|---|
| | | *Manifestações fisiopatológicas* | *Manifestações clínicas* |
| Coração | Aumento da freqüência cardíaca | Taquicardia<br>Taquiarritmia | Palpitações<br>Angina de peito |
| | Aumento da contratilidade | Aumento do consumo de $O_2$ do miocárdio<br>Miocardite<br>Miocardiopatia | Angina de peito<br>Insuficiência cardíaca congestiva |
| Vasos sanguíneos | Constrição arteriolar | Hipertensão | Cefaléia<br>Insuficiência cardíaca congestiva<br>Angina de peito |
| | Venoconstrição | Diminuição do volume plasmático | Tontura<br>Hipotensão ortostática<br>Colapso circulatório |
| Intestino | Relaxamento intestinal | Comprometimento da motilidade intestinal | Íleo<br>Prisão de ventre |
| Pâncreas (células B) | Supressão da liberação de insulina | Intolerância aos carboidratos | Hiperglicemia<br>Glicosúria |
| Fígado | Aumento da produção de glicose | Intolerância aos carboidratos | Hiperglicemia<br>Glicosúria |
| Tecido adiposo | Lipólise | Aumento dos ácidos graxos livres | Perda de peso |
| Pele (glândulas apócrinas) | Estimulação | Sudorese | Diaforese |
| Colo vesical | Contração | Elevação da pressão uretral | Retenção urinária |
| Maioria dos tecidos | Aumento do metabolismo basal | Aumento da produção de calor | Intolerância ao calor<br>Sudorese<br>Perda de peso |

[1]Modificado, com autorização, de Werbel SS, Ober KP: Pheochromocytoma: Update on diagnosis, localization, and management. Med Clin North Am 1995;79:131.

do um bloqueio alfa. Caso contrário, o bloqueio dos receptores $\beta_2$-adrenérgicos, que promovem a vasodilatação, irão permitir a ativação livre dos receptores $\alpha$-adrenérgicos, produzindo acentuada vasoconstrição e hipertensão.

A vasoconstrição periférica, mediada pelos receptores $\alpha$, provoca palidez facial e mãos e pés frios e úmidos. A vasoconstrição crônica dos leitos arteriais e venosos leva a uma redução do volume plasmático e predispõe à hipotensão postural. Em outros, a hipotensão ortostática está associada a uma diminuição do volume sistólico e a um comprometimento da resposta da resistência vascular periférica total a mudanças de postura, indicando, talvez, uma diminuição da responsividade arteriolar e venosa. A redução da capacidade de resposta da vasculatura à norepinefrina em pacientes com feocromocitoma está provavelmente relacionada com a infra-regulação dos receptores $\alpha$-adrenérgicos, devido a elevações persistentes nos níveis de norepinefrina.

As complicações do feocromocitoma estão resumidas no Quadro 12.6. Quando não-reconhecido e não-tratado, o feocromocitoma pode ser complicado por retinopatia hipertensiva (hemorragias retinianas ou papiledema); nefropatia; infarto do miocárdio, devido à miocardite ou vasospasmo das artérias coronárias; edema pulmonar, secundário à insuficiência cardíaca congestiva do lado esquerdo ou a causas não-cardiogênicas; e acidente vascular encefálico devido ao infarto cerebral, hemorragia intracraniana ou embolia. O infarto cerebral resulta de hipercoagulabilidade, vasospasmo ou ambos. Ocorre hemorragia secundariamente à hipertensão arterial grave. Os êmbolos podem originar-se em trombos murais em pacientes com miocardiopatia dilatada.

É típica a ocorrência de íleo e prisão de ventre. Entretanto, pode ocorrer diarréia em conseqüência da produção supra-renal rara de peptídio intestinal vasoativo (VIP) ou dopamina.

Durante a gravidez, o feocromocitoma pode resultar em morbidade materna significativa e morte fetal.

Os efeitos metabólicos das catecolaminas circulantes em excesso aumentam tanto o nível de glicemia quanto o de ácidos graxos livres. O aumento da glicólise e da glicogenólise, em associação a uma inibição da liberação de insulina mediada pelos receptores $\alpha$-adrenérgicos, provoca elevação dos níveis de glicemia. Além disso, a epinefrina estimula a produção de glicose pela gliconeogênese e diminui a captação de glicose mediada pela insulina pelos tecidos periféricos, como o musculoesquelético. No feocromocitoma, o comprometimento da homeostasia da glicose também pode resultar de dessensibilização dos receptores betaadrenérgicos, produzindo uma resistência relativa à insulina. A intolerância à glicose é comum, e pode ocorrer diabetes melito.

A epinefrina causa elevação dos níveis sanguíneos de lactato através da estimulação da glicogenólise e da glicólise. Ocorre aumento do consumo de oxigênio devido à estimulação do metabolismo pelas catecolaminas, em associação a uma redução do suprimento de oxigênio aos tecidos em conseqüência da vasoconstrição, levando a um acúmulo de lactato.

Pode ocorrer hipercalcemia relacionada com produção excessiva de peptídio relacionado com o PTH (PTHrP) nos casos

***Quadro 12.5*** Achados clínicos no feocromocitoma[1]

| | Freqüência (%) |
|---|---|
| **Sintomas** | |
| Paroxismos | 67 |
| Cefaléia | 59 |
| Palpitações | 50 |
| Diaforese | 50 |
| Episódio de desmaio | 40 |
| Dor óssea | 35 |
| Perda de peso | 30 |
| Ansiedade | 19 |
| Náuseas, vômitos | 19 |
| Tontura | 18 |
| Rubor | 14 |
| Fraqueza, fadiga | 14 |
| Dor abdominal | 14 |
| Dispnéia | 13 |
| Parestesias | 13 |
| Prisão de ventre | 11 |
| Dor torácica | 12 |
| Dor no flanco | 7 |
| Sintomas visuais | 7 |
| Diarréia | 6 |
| **Sinais** | |
| Hipertensão | 92 |
| Contínua | 48 |
| Paroxística | 44 |
| Febre | 28 |
| Taquicardia | 15 |
| Hipotensão ortostática | 12 |
| Massa palpável | 8 |
| Choque | 4 |
| **Achados laboratoriais** | |
| Hiperglicemia | 42 |
| Hipercalcemia | 4 |
| Policitemia | 3 |

[1]Modificado, com autorização, de Werbel SS, Ober KP: Pheochromocytoma: Update on diagnosis, localization, and management. Med Clin North Am 1995;79:131.

**Quadro 12.6** Complicações do feocromocitoma

**Cardiovasculares**
- Arritmias
  - Taquicardia ventricular
  - *Torsade de pointes*
  - Síndrome de Wolff-Parkinson-White
  - Fibrilação ventricular
- Alterações do ECG
  - Elevações ou depressões do segmento ST
  - Ondas T invertidas ou achatadas
  - Prolongamento do intervalo QT
  - Ondas P altas ou espiculadas
- Miocardiopatia
  - Dilatada
  - Hipertrófica
- Hipertrofia ventricular esquerda
- Miocardite
- Hemorragias intramiocárdicas, subendocárdicas
- Infarto agudo do miocárdio

**Pulmonares**
- Edema pulmonar (não-cardiogênico)

**GI**
- Íleo
- Prisão de ventre
- Megacólon
- Dor abdominal aguda

**Renal**
- Estenose da artéria renal (em conseqüência de torção pela massa supra-renal)
- Infarto renal

**Endócrinas e metabólicas**
- Hiperglicemia, intolerância à glicose, cetoacidose diabética
- Hipoglicemia
- Tireotoxicose (transitória)
- Reativação da doença de Graves
- Hipercalcemia
- Acidose láctica
- Febre

**Esqueléticas**
- Microtrombos ósseos (em conseqüência de hemoconcentração)
- Braquidactilia

**Cutâneas**
- Vasculite leucocitoclástica

**Crise**
- Obnubilação, choque, coagulação intravascular disseminada, convulsões, rabdomiólise, insuficiência renal aguda, morte

de neoplasia maligna, ou do próprio PTH, em casos associados ao hiperparatireoidismo relacionado com a NEM-IIa.

Em certas ocasiões, a produção ectópica de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pelo feocromocitoma pode levar ao desenvolvimento de alcalose metabólica hipopotassêmica grave.

O aumento do metabolismo pode causar perda de peso (ou, nas crianças, ausência de ganho ponderal), e a redução da perda de calor em conseqüência da vasoconstrição periférica pode causar uma discreta elevação da temperatura corporal basal, intolerância ao calor, ruborização ou aumento da sudorese.

Durante os paroxismos, os pacientes podem apresentar uma ansiedade acentuada, e, quando os episódios são prolongados ou graves, pode haver distúrbio visual, parestesias ou convulsões. Esses episódios são habitualmente acompanhados de sensação de fadiga ou exaustão. Alguns pacientes apresentam psicose ou confusão.

Pode-se observar a ocorrência de desconforto abdominal devido a uma grande massa supra-renal. Notavelmente, alguns pacientes com feocromocitomas são totalmente assintomáticos.

Ocorrem manifestações clínicas um tanto diferentes nos feocromocitomas com liberação predominante de epinefrina. Os sinais e sintomas consistem em hipotensão, taquicardia proeminente, alargamento da pressão do pulso, arritmias cardíacas e edema pulmonar não-cardiogênico. A necrose hemorrágica

aguda do tumor pode manifestar-se inicialmente na forma de dor abdominal aguda, com hipertensão pronunciada, seguida de hipotensão, choque e morte súbita em conseqüência da interrupção abrupta da produção de catecolaminas ("crise fulminante por feocromocitoma"). A morte também pode resultar de colapso cardiovascular em conseqüência de vasoconstrição prolongada e perda do volume sanguíneo para o interstício.

Os pacientes com feocromocitoma exclusivamente produtores de epinefrina podem apresentar hipotensão, devido à vasodilatação periférica induzida pela epinefrina. Outros pacientes com vasoconstrição arterial intensa podem ter aparência de estar em estado de choque. Em outros pacientes ainda, a vasoconstrição prolongada de uma crise hipertensiva pode levar ao choque.

O feocromocitoma é diagnosticado pela demonstração de concentrações anormalmente elevadas de catecolaminas ou de seus produtos de degradação no plasma ou na urina. Os aumentos nas concentrações plasmáticas de metanefrinas são maiores e mais consistentes do que as elevações das catecolaminas plasmáticas ou das metanefrinas urinárias. Isso se deve, talvez, ao fato de que as metanefrinas persistem por mais tempo no plasma do que as catecolaminas, exibindo uma menor variabilidade na sua resposta a mudanças de postura. A realização de um ensaio confiável para demonstrar níveis plasmáticos ou urinários elevados de metanefrinas é habitualmente suficiente para estabelecer o diagnóstico. Se o paciente tiver sintomas paroxísticos, a coleta de sangue ou as coletas programadas de urina durante um episódio podem ser necessárias para estabelecer o diagnóstico. Os estudos realizados demonstraram uma correlação positiva significativa entre a excreção dos metabólitos das catecolaminas e o volume do tumor.

As células tumorais do feocromocitoma produzem grandes quantidades de metanefrinas a partir das catecolaminas liberadas das reservas e metabolizadas pela catecol-*O*-metiltransferase (COMT) presente nas células do feocromocitoma. Por conseguinte, esses metabólitos são particularmente úteis para a detecção de feocromocitomas. Assim, a presença de níveis plasmáticos elevados de metanefrinas livres em pacientes com feocromocitoma deve-se, provavelmente e em sua maior parte, ao metabolismo antes e não depois da liberação das catecolaminas na circulação.

Os níveis plasmáticos de cromogranina A (encontrada nos grânulos cromafins) são significativamente mais elevados em pacientes com feocromocitomas malignos do que naqueles com tumores benignos. Por conseguinte, a presença de níveis acentuadamente elevados de cromogranina A pode indicar o diagnóstico de feocromocitoma maligno. Os níveis séricos de cromogranina A também podem ser monitorados durante a quimioterapia dos feocromocitomas malignos para avaliar a resposta do tumor e detectar a ocorrência de recidiva.

Pode-se utilizar a administração do anti-hipertensivo clonidina para diferenciar a hipertensão essencial da hipertensão causada por feocromocitoma. Esse poderoso agonista $\alpha_2$ estimula os receptores $\alpha_2$ no cérebro, reduzindo o fluxo simpático e a pressão arterial. Administra-se uma dose de 0,3 mg VO, e determinam-se a pressão arterial e os níveis plasmáticos de catecolaminas periodicamente, nas próximas 3 h. A hipertensão essencial depende, em parte, da liberação de catecolaminas mediada centralmente. A administração de clonidina suprime normalmente o sistema nervoso simpático e diminui de modo considerável os níveis plasmáticos de norepinefrina, reduzindo a pressão arterial. Todavia, em pacientes com feocromocitoma, o fármaco exerce pouco ou nenhum efeito sobre os níveis plasmáticos de catecolaminas, visto que esses tumores, que não se acredita sejam inervados, comportam-se de modo autônomo. Dessa maneira, a pressão arterial permanece inalterada.

Quando se estabelece o diagnóstico de feocromocitoma, a etapa seguinte consiste em localizar a neoplasia ou neoplasias em radiografias para permitir a sua remoção cirúrgica. A TC ou a IRM podem ser utilizadas na localização do tumor. A tomografia computadorizada (TC) e a imagem por ressonância magnética (IRM) possuem uma boa sensibilidade, porém pouca especificidade para a detecção dos feocromocitomas. Os estudos nucleares de imagem, como a cintigrafia com iodo 131-metaiodobenzilguanidina ou a varredura com 111-DTPA-D-Phe-pentotreotídio, possuem sensibilidade limitada, porém melhor especificidade para o diagnóstico. Por exemplo, a especificidade da cintigrafia com $I^{131}$-metaiodobenzilguanidina é muito boa para a confirmação de um feocromocitoma e para excluir a presença de doença metastática. Além disso, a tomografia por emissão de pósitrons com 6-[flúor-18]-fluorodopamina pode ajudar tanto no diagnóstico quanto na localização do tumor em pacientes com resultados positivos dos testes bioquímicos.

A cirurgia em pacientes com feocromocitoma, incluindo ressecção do próprio tumor, envolve o risco de complicações significativas. As complicações operatórias e pós-operatórias estão diretamente associadas à pressão arterial sistólica pré-operatória, ao tamanho do tumor, à excreção das catecolaminas urinárias e seus metabólitos, à duração da anestesia e ao número de cirurgias. O conhecimento da fisiopatologia do feocromocitoma é de suma importância na preparação do paciente para a cirurgia. Por exemplo, conforme assinalado anteriormente, é importante que a hipertensão não seja tratada com betabloqueadores, que podem causar agravamento paradoxal da hipertensão através da estimulação $\alpha$ sem qualquer oposição. Em lugar disso, pode-se utilizar efetivamente um bloqueador dos receptores $\alpha$, como fenoxibenzamina.

## AUTO-AVALIAÇÃO

7. *Por que o feocromocitoma é designado como o "tumor dos 10%"?*
8. *Quais os sinais e sintomas do feocromocitoma?*
9. *Cite algumas complicações do feocromocitoma não-tratado.*
10. *Quais os efeitos metabólicos e neurológicos do feocromocitoma?*
11. *Como se estabelece o diagnóstico de feocromocitoma?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 42

*Uma mulher de 39 anos chega ao consultório e queixa-se de ansiedade episódica, cefaléia e palpitações.*

*Declara que, sem fazer nenhum regime, perdeu 6,8 kg no decorrer dos últimos 6 meses. O exame físico é normal, com exceção da pressão arterial de 200/100 mmHg e da freqüência do pulso em repouso de 110 bpm. A revisão de sua ficha mostra que a pressão arterial foi sempre normal, incluindo uma determinação efetuada há 6 meses. Considera-se o diagnóstico de feocromocitoma.*

Questões

**A.** *Que outros dados da anamnese devem ser obtidos? Por que a história familiar é importante?*

**B.** *Quais os exames laboratoriais que devem ser solicitados, e quais os resultados esperados? Se os resultados não forem diagnósticos, e a suspeita for alta, que outro teste pode ser efetuado?*

**C.** *Qual a patogenia dos sintomas de ansiedade, cefaléia, palpitações e perda de peso no feocromocitoma?*

## BIBLIOGRAFIA

### *Geral*


Bryant J *et al*: Pheochromocytoma: The expanding genetic differential diagnosis. J Natl Cancer Inst 2003;95:1196.

Eisenhofer G *et al*: Catecholamine metabolism: A contemporary view with implications for physiology and medicine. Pharmacol Rev 2004;56:331.

Goldfien A: Adrenal medulla. In: *Basic and Clinical Endocrinology*, 6th ed. Greenspan FS, Gardner DG (editors). McGraw-Hill, 2001.

Parmer RJ, Zinder O: Catecholaminergic pathways, chromaffin cells, and human disease. Ann N Y Acad Sci 2002;971:497.

Vaughan ED Jr: Diseases of the adrenal gland. Med Clin North Am 2004;88:443.


### *Feocromocitoma*


Failor RA, Capell PT: Hyperaldosteronism and pheochromocytoma: New tricks and tests. Prim Care 2003;30:801.

Pacak K *et al*: Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med 2001;134:315.

Raber W *et al*: Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. Arch Intern Med 2000;160:2957.

Witteles RM *et al*: Sensitivity of diagnostic and localization tests for pheochromocytoma in clinical practice. Arch Intern Med 2000;160:2521.

# Doença gastrintestinal

# 13

*Nigel W. Bunnett, PhD e Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD*

As doenças gastrintestinais (GI) caracterizam-se, com mais freqüência, por uma ou mais de quatro classes comuns de sinais e sintomas: (1) dor abdominal ou torácica; (2) alteração na ingestão de alimentos (p. ex., devido a náuseas, vômitos, **disfagia** [dificuldade na deglutição], **odinofagia** [deglutição dolorosa], ou **anorexia** [falta de apetite]); (3) alteração da evacuação (*i. e.*, diarréia ou prisão de ventre); e (4) sangramento GI, que ocorre sem qualquer antecedente, ou precedido de um ou mais dos sinais e sintomas anteriores (Quadro 13.1). Todavia, nem todos os casos de doença GI específica manifestam-se da mesma maneira. Por exemplo, a doença ulcerosa péptica, embora seja tipicamente acompanhada de dor abdominal, pode ser indolor.

A doença GI pode limitar-se ao trato GI (p. ex., esofagite por refluxo, úlcera péptica, doença diverticular), pode constituir uma manifestação de um distúrbio sistêmico (p. ex., doença intestinal inflamatória), ou pode manifestar-se como doença sistêmica em decorrência de um processo patológico GI primário (p. ex., deficiências de vitaminas em conseqüência de má absorção). Como as diferentes partes do trato GI são especializadas em determinadas funções, as causas mais proeminentes, as conseqüências e as manifestações da doença GI diferem de um local anatômico para outro.

A doença GI pode ser acentuadamente complicada por desidratação, sepse ou sangramento, ou suas conseqüências, conforme observado no choque. Pode ocorrer **desidratação** em conseqüência de alterações até mesmo sutis no aporte ou na excreção de líquido, visto que o volume de líquido que passa diariamente pelo trato GI é enorme (ver discussão adiante). A **sepse** pode resultar de ruptura da função de barreira contra patógenos do ambiente, incluindo bactérias residentes no cólon. A tendência ao **sangramento** é um reflexo da acentuada vascularidade do trato GI e da dificuldade em aplicar uma pressão no local de sangramento.

Cronicamente, a doença GI pode ser complicada por desnutrição e estados de deficiência. Esses eventos podem ocorrer, uma vez que muitas doenças GI primárias resultam em **má absorção** (incapacidade de absorver um ou mais nutrientes necessários nos alimentos ingeridos).

A doença do trato intestinal pode manifestar-se na forma de **obstrução** (bloqueio do movimento do conteúdo ao longo do trato GI) parcial ou completa, causada por **aderências** e por **estenose**, devido à proliferação do tecido conjuntivo em resposta à inflamação. Os sinais e sintomas de obstrução podem incluir desde náuseas leve, dor abdominal e anorexia até vômito em jato, hipersensibilidade de rebote com progressão para perfuração, infarto e sangramento, hipotensão, choque, sepse e morte. A gravidade dos sintomas depende da extensão da obstrução, do grau com que ela compromete o fluxo sanguíneo da região acometida e do estágio na história natural do processo em que o paciente procura assistência médica.

## AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Quais os principais sinais e sintomas da doença GI?*
2. *Cite algumas das complicações sistêmicas agudas da doença GI primária.*
3. *Que outras manifestações sistêmicas podem ocorrer em conseqüência de doença GI crônica?*

## ESTRUTURA, FUNÇÃO E CONTROLE DO TRATO GI

### Estrutura do trato GI

O trato GI é um dos sistemas orgânicos mais complexos e importantes. É constituído pelo canal alimentar, uma estrutura oca que se estende da boca até o ânus, e por órgãos glandulares associados (glândulas salivares, pâncreas, vesícula biliar e fígado) que liberam seus conteúdos no canal (Fig. 13.1). O trato GI, que mede 4,55 a 5,50 metros no adulto, compreende a boca, o estômago, o intestino delgado (duodeno, jejuno, íleo), o intestino grosso (ceco e cólon), o reto e o ânus. O trato GI está conectado com as glândulas salivares, o pâncreas e a vesícula biliar, fontes de secreções **exócrinas** que desempenham um papel essencial na digestão.

A parede do trato GI é constituída de quatro camadas principais. Do lúmen para a superfície externa, incluem a **mucosa**, a **submucosa**, a **camada muscular externa** e a **serosa** (Fig. 13.2). A estrutura precisa de algumas dessas camadas, mais notavelmente a mucosa, varia de uma região a outra do trato GI. A **mucosa** é constituída de três componentes: células epiteliais especializadas, que revestem o lúmen; a **lâmina própria** subjacente, uma camada de tecido conjuntivo que contém pequenos vasos sanguíneos e linfáticos, células imunes e fibras nervosas; e a **muscular da mucosa**, uma fina camada de células musculares com uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa. A muscular da mucosa proporciona uma importante delimitação para determinar se um câncer do trato GI ainda está restrito a seu local de origem ou se provavelmente metastatizou (*i. e.*, se sofreu disseminação para regiões distantes do corpo). A **submucosa** é uma camada de tecido conjuntivo frouxo situada diretamente abaixo da mucosa, que contém vasos sanguíneos e linfáticos maiores e um plexo nervoso do **sistema nervoso entérico** ou **intrínseco**, denominado

***Quadro 13.1*** Manifestações comuns da doença GI

| Principais sinais e sintomas GI | Esôfago | Estômago | Intestino | Vesícula biliar |
|---|---|---|---|---|
| **Dor** | Acalasia, refluxo | Úlcera gástrica<br>Câncer gástrico | Úlcera duodenal<br>Síndrome do intestino irritável<br>Doença diverticular | Colelitíase |
| **Alteração da ingestão**<br>Disfagia | Acalasia, refluxo | | | |
| Náuseas, vômitos | Acalasia, refluxo<br>Câncer esofágico | Gastroparesia | Gastrenterite aguda<br>Obstrução | Colelitíase |
| **Alteração da evacuação**<br>Prisão de ventre | | | Doença diverticular<br>Neuropatia autônoma diabética | |
| Diarréia (incluindo esteatorréia) | | Cirurgia gástrica, síndrome do esvaziamento rápido | Gastrenterite<br>Síndrome do intestino irritável<br>Doença intestinal inflamatória<br>Neuropatia autônoma diabética | Colelitíase |
| **Sangramento**<br>Hematêmese | Varizes como resultado de hipertensão portal | Úlcera gástrica<br>Laceração da mucosa (p. ex., após violenta ânsia de vômitos) | Úlcera duodenal | |
| Fezes sanguinolentas (incluindo melena, sangue visível e sangue oculto) | Varizes | Úlcera gástrica | Doença intestinal inflamatória<br>Úlcera duodenal<br>Doença diverticular<br>Câncer de cólon<br>Gastrenterite<br>Infarto | |

**plexo nervoso submucoso (de Meissner**). Esse plexo nervoso é particularmente importante no controle da secreção do trato GI. Em algumas áreas, a submucosa também contém glândulas e tecido linfóide. A camada **muscular externa** é composta de uma camada circular interna e de uma camada longitudinal externa de músculo liso e responde pela motilidade do trato GI. Entre essas camadas musculares, encontra-se o **plexo nervoso mioentérico (de Auerbach**), uma divisão do sistema nervoso entérico que regula a motilidade. A **serosa** é uma bainha externa de células epiteliais escamosas e tecido conjuntivo, onde nervos e vasos sanguíneos maiores seguem o seu trajeto em um leito de tecido conjuntivo e tecido adiposo.

## Funções do trato GI

A função global do trato GI consiste na ingestão de nutrientes e no seu processamento, até uma forma capaz de ser utilizada pelo corpo, e na eliminação dos produtos de degradação. Os principais processos fisiológicos que ocorrem no trato GI são a **digestão**, a **secreção**, a **motilidade** e a **absorção**.

### A. Digestão

O alimento é ingerido pela boca na forma de grandes partículas contendo macromoléculas que não conseguem ser absorvidas no corpo. A **digestão** é o processo que converte os nutrientes dos alimentos em produtos capazes de serem **absorvidos** pelas células da mucosa. A digestão inclui **processos físicos** (p. ex., mastigação, contrações GI), que trituram o alimento, o misturam com as secreções digestivas e o propelem ao longo do canal alimentar, e **processos químicos** (p. ex., enzimas digestivas), que degradam os componentes alimentares (proteínas, gorduras, polissacarídios) a produtos passíveis de absorção (aminoácidos, ácidos graxos, monossacarídios). As enzimas digestivas provêm das glândulas exócrinas (glândulas salivares, pâncreas, vesícula biliar e fígado) e de células e glândulas existentes na mucosa, ou ocorrem na superfície apical de certas células epiteliais.

### B. Secreção

Durante o processo de digestão, são **secretados** grandes volumes de líquido no lúmen do trato GI. As secreções originam-se de glândulas exócrinas (glândulas salivares, pâncreas, vesícula biliar) e das células epiteliais que revestem o lúmen intestinal (ou de glândulas que se conectam com o lúmen). O volume diário de líquido que passa pelo trato GI é de aproximadamente 2 $\ell$ provenientes da ingestão oral e 7 $\ell$ de secreções (1,5 $\ell$ de saliva, 2,5 $\ell$ de suco gástrico, 0,5 $\ell$ de bile, 1,5 $\ell$ de suco pancreático e 1 $\ell$ de secreções intestinais). Desse total de 9 $\ell$, aproximadamente 100 m$\ell$ são eliminados diariamente nas fezes; o equilíbrio é reciclado (Fig. 13.3).

### C. Motilidade

As secreções e o conteúdo luminal são propelidos da boca até o ânus e misturados por um processo denominado **motilidade**, devido a contrações coordenadas do músculo liso. As células musculares lisas possuem um potencial de membrana em repouso (pequeno excesso de carga negativa) no seu interior, em conseqüência da atividade de bombas presentes na membrana plasmática. Quando uma célula é despolarizada, essa diferença

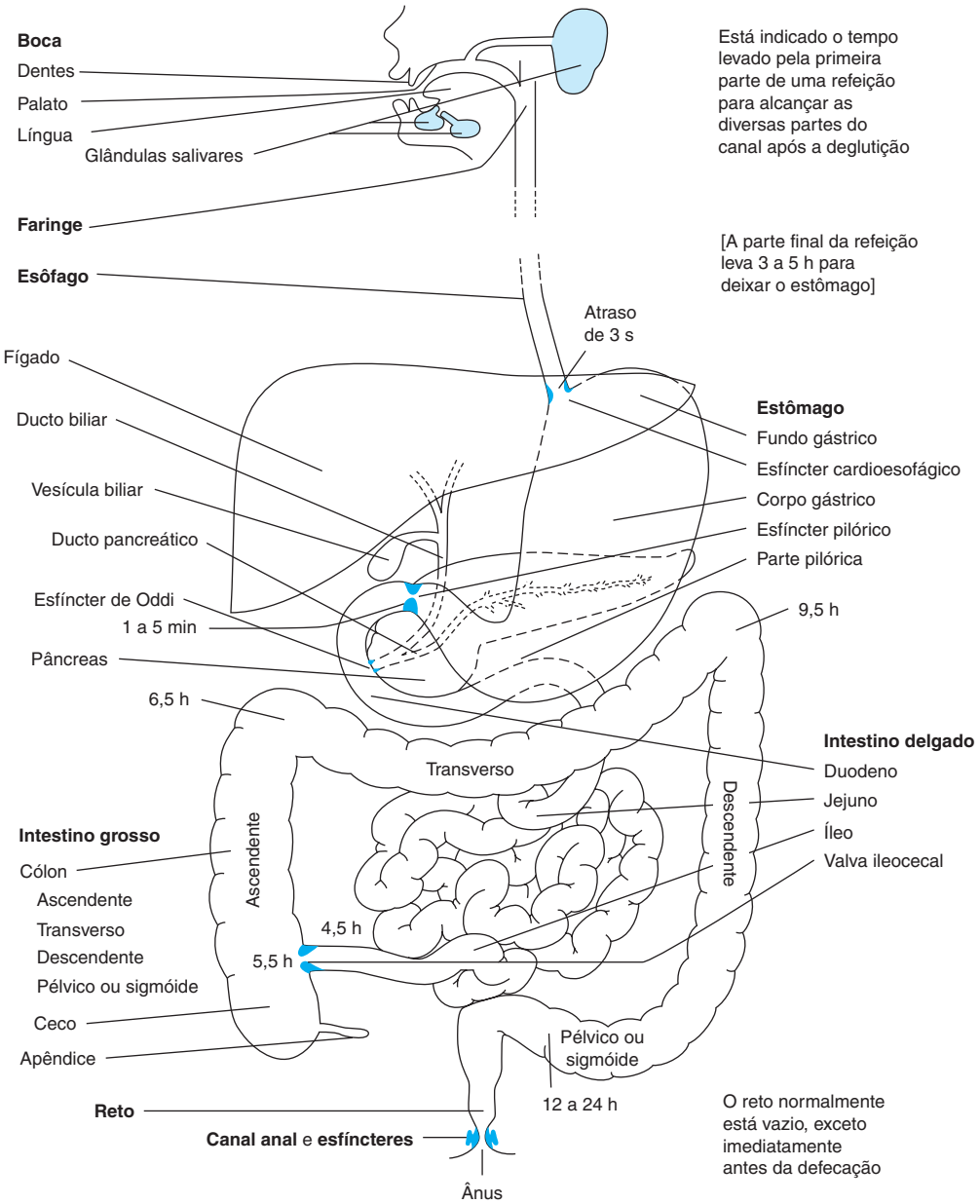



***Fig. 13.1*** **Progressão do alimento ao longo do canal alimentar. O alimento sofre alterações tanto mecânicas quanto químicas para torná-lo apropriado para absorção e assimilação.** (Modificado e reproduzido, com autorização, de Mackenna BR, Callander R: *Illustrated Physiology*, 5ª ed., Churchill Livingstone, 1990.)

de potencial é transitoriamente anulada, gerando um sinal que (1) deflagra eventos no interior da célula, levando ao deslizamento dos filamentos de actina e de miosina, e (2) é propagado para células adjacentes, determinando a resposta coordenada da contração muscular. A despolarização de uma célula pode ocorrer espontaneamente ou em resposta a um estímulo neural ou hormonal, dependendo das características específicas das diferentes células. O músculo liso GI exibe diferenças nas suas propriedades contráteis em diferentes regiões do trato. Ocorrem despolarizações ondulantes em "ondas lentas" em algumas áreas, enquanto são observadas despolarizações rápidas "picos de onda" em outras áreas. Cada tipo ocorre em uma freqüência intrínseca característica e também pode ser deflagrado por estímulos específicos, como estiramento, influxo neuronial ou hormônios. Surtos curtos de picos de onda produzem atividade motora fásica, enquanto surtos mais longos causam contração muscular tônica. A contração tônica ocorre nos **esfíncteres** ("comportas" que só permitem o prosseguimento do movimento pelo trato GI durante o relaxamento). A atividade elétrica fásica ocorre nas regiões intercaladas do trato GI (entre os esfíncteres).

## D. Absorção

Os produtos da digestão (aminoácidos, pequenos peptídios, monossacarídios, ácidos graxos) são retidos no organismo pelo processo de **absorção**. As moléculas absorvidas podem passar através (**via transcelular**) ou entre (**via paracelular**) as células epiteliais que revestem o intestino para penetrar no sangue circulante ou no sistema linfático. Em geral, esse transporte

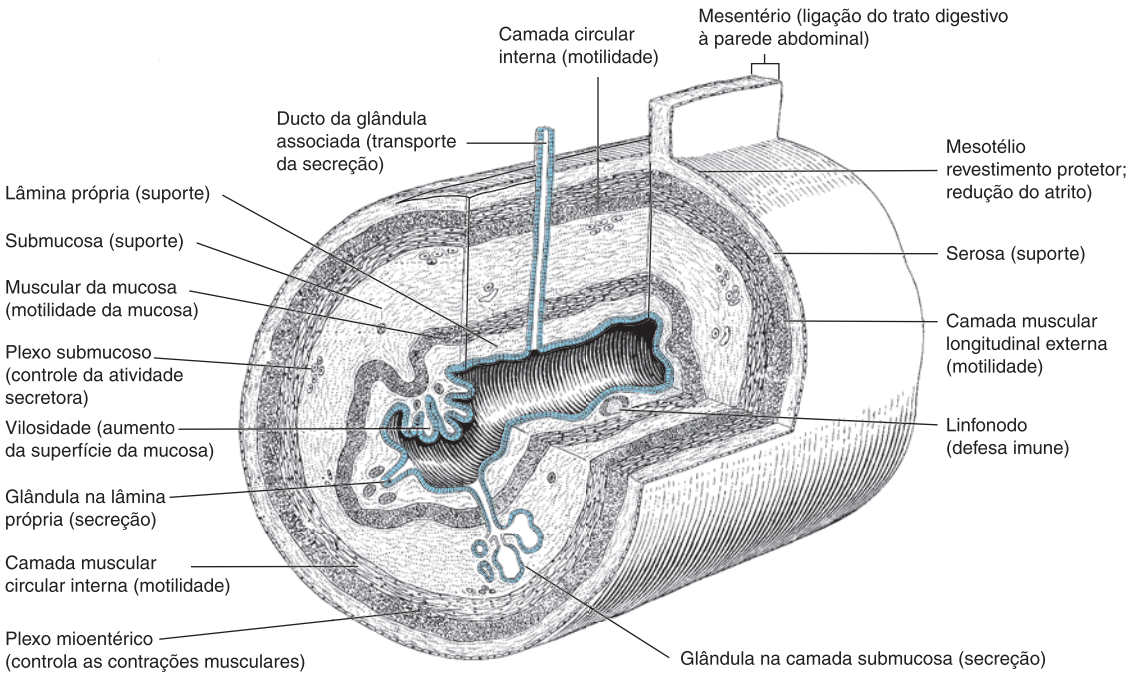
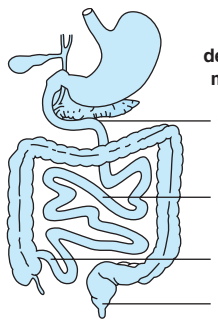



***Fig. 13.2*** **Estrutura esquemática de parte do trato digestivo com vários componentes possíveis.** (Redesenhado e reproduzido, com autorização, de Bevelander G: *Outline of Histology*, 7ª ed., Mosby, 1971.)



| Taxa de fluxo mℓ/dia | Concentrações de íons mEq/ℓ $Na^+$ | $K^+$ | $Cl^-$ | $HCO_3^-$ | Osmolalidade mOsm/kg |
|---|---|---|---|---|---|
| 9.000 | 60 | 15 | 60 | 15 | Variável |
| 3.000 | 140 | 6 | 100 | 30 | Isotônica |
| 1.000 | 140 | 8 | 60 | 70 | Isotônica |
| 100 | 40 | 90 | 15 | 30 | Isotônica |

Capacidade de absorção do cólon (3 a 4 ℓ/dia)

***Fig. 13.3*** **Taxas diárias aproximadas de fluxo e constituintes iônicos do líquido que segue seu trajeto por diferentes níveis do intestino.** (Reproduzido, com autorização, de Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS: Diarrhea. In: *Gastrointestinal Disease*, 4ª ed., Sleisenger MH, Fordtran JS [editores]. Saunders, 1989.)

pode ser efetuado por um mecanismo **passivo**, que não depende de energia, abaixo de um **gradiente eletroquímico** (de carga elétrica ou de concentração), ou por um processo **ativo**, que necessita de energia e que ocorre contra um gradiente eletroquímico. O **transporte passivo** pode ocorrer por **difusão** simples (movimento molecular aleatório) de moléculas sem carga elétrica, que atravessam facilmente a camada lipídica da membrana plasmática. Dessa maneira, os ácidos graxos de cadeia curta são absorvidos no intestino delgado. As moléculas com carga elétrica que não podem atravessar a membrana plasmática difundem-se através de **canais** especializados (proteínas transmembrana) situados dentro da membrana apical e basolateral das células epiteliais. Por exemplo, a água é absorvida por difusão através de canais de água ou aquaporinas no intestino delgado. Algumas moléculas que são absorvidas por difusão ligam-se a proteínas transportadoras na membrana plasmática, que facilitam sua transferência para o interior da célula (**difusão facilitada**). Por exemplo, a frutose é absorvida nas células epiteliais do intestino delgado por difusão facilitada através do transportador GLUT-5 na membrana apical.

O **transporte ativo** necessita de energia metabólica. Existem duas classes de transporte ativo. No **transporte ativo primário**, a própria molécula de transporte hidrolisa o trifosfato de adenosina (ATP). Um exemplo de transporte ativo primário é a Na-K ATPase encontrada na membrana basolateral das células epiteliais intestinais, que expulsa três íons $Na^+$ das células em troca de dois íons $K^+$, que são bombeados para o interior da célula. Esse transporte desigual de íons gera um potencial transmembrana (internamente negativo, isto é, o transporte é **eletrogênico**). No **transporte ativo secundário**, o próprio transportador não hidrolisa o ATP; o transporte depende de um gradiente eletroquímico que foi estabelecido pelo transporte ativo primário. A Na-K ATPase mantém uma baixa concentração intracelular de $Na^+$ e um potencial negativo interno nas células epiteliais, assegurando, assim, o gradiente eletroquímico para que ocorra transporte ativo secundário de muitas moléculas absorvidas. Por exemplo, a glicose é absorvida contra um gradiente de concentração através da membrana apical das células epiteliais no intestino delgado, por um transporte ativo secundário com íons $Na^+$ pelo transportador SGLT1. Dois íons $Na^+$ são transportados abaixo de seu gradiente eletroquímico (gerado pela Na-K ATPase), arrastando uma molécula de glicose. Para grandes moléculas como as proteínas, o transporte ocorre por extração e fusão da membrana de vesículas com a membrana plasmática. Esses processos são denominados **endocitose** (captação nas células epiteliais) e **exocitose** (saída das células epiteliais).

Além dos principais papéis do trato GI relacionados com a digestão e a absorção, o trato digestivo também desempenha outras funções, que são essenciais para a manutenção da saúde e da homeostasia.

## E. Defesa

A mucosa do trato GI representa a maior superfície do corpo exposta ao ambiente, e o intestino, a exemplo da pele, precisa proteger o corpo do ambiente externo. As defesas envolvem a proteção contra toxinas, bactérias e vírus ingeridos, bem como contra as bactérias e toxinas que normalmente existem no intestino grosso (Quadro 13.2). A magnitude do problema é ilustrada pela observação de que existem mais células bacterianas no cólon humano do que células no corpo inteiro. O processo de defesa envolve dois mecanismos:

1. **Defesa imunológica** — o sistema imune da mucosa ou tecido linfóide associado ao intestino (GALT) é constituído pelas placas de Peyer (agregados de células linfóides no intestino delgado) e por populações difusas de células imunes da mucosa (Fig. 13.4). O GALT protege contra bactérias, vírus e toxinas e assegura o desenvolvimento de tolerância a substâncias dietéticas potencialmente imunogênicas e a bactérias.

2. **Defesa não-imunológica** — esses mecanismos incluem a secreção de líquido gástrico e intestinal, eletrólitos e muco e as junções firmes entre as células epiteliais. As secreções neutralizam e removem as bactérias e macromoléculas potencialmente lesivas, enquanto as junções firmes impedem a sua entrada nos tecidos.

Certos peptídios secretados no lúmen intestinal contribuem para a defesa e a cura. As **defensinas** são peptídios antimicrobianos secretados pelas células epiteliais no intestino. Esses peptídios perfuram as paredes celulares das bactérias e impedem a colonização do intestino delgado. Os **peptídios em trevo** (em três alças) são secretados no lúmen do trato GI com muco. Entre seus numerosos efeitos, parecem promover a cura das lesões da mucosa.

## F. Regulação do Equilíbrio Hidreletrolítico

O intestino delgado recebe diariamente 8 a 9 ℓ de líquido com eletrólitos e secreta mais 1 ℓ e eletrólitos por dia. A maior parte do líquido é absorvida. Por conseguinte, é necessário que a secreção e a absorção sejam reguladas para manter o equilíbrio. O aumento da secreção ou a diminuição da absorção provocam diarréia, que pode ser fatal devido à perda hidreletrolítica.

## G. Excreção

Os produtos alimentares não-digeridos, as bactérias e certos metais pesados (p. ex., cobre e ferro excretados na bile) são excretados nas fezes.

### AUTO-AVALIAÇÃO

4. *Quais as principais funções do trato GI?*
5. *Descreva as quatro principais camadas observadas em um corte transversal através do trato GI.*
6. *Quais os volumes de líquido transferidos diariamente para dentro e para fora do trato GI?*
7. *Descreva os mecanismos gerais de transporte de eletrólitos através das células epiteliais.*
8. *Descreva o mecanismo de defesa do trato GI.*

***Quadro 13.2*** Mecanismos de defesa do trato GI (e características de sua estrutura e função)

| Formas de defesa | Adaptações estruturais | Adaptações funcionais | Mecanismo de defesa |
|---|---|---|---|
| **Defesa por ácido** | | | |
| Produção de muco | Grande número de células caliciformes secretoras de muco | Expressão do gene da mucina | Impede o contato direto do ácido com o epitélio |
| Produção de bicarbonato (maré alcalina) | | | Neutraliza qualquer ácido que lese o epitélio |
| Produção de prostaglandinas | | | Atenua a produção de ácido |
| Junções íntimas | Formação de junções íntimas | | Impede a lesão do epitélio |
| Bicarbonato do pâncreas | Abertura do ducto pancreático no duodeno | Resposta da secretina ao ácido gástrico | Neutraliza o ácido que deixa o estômago |
| **Defesa contra a infecção** | | | |
| Sistema imune secretor | | Mecanismo para transcitose | Estende para o lúmen do trato GI a proteção da imunidade hematogênica |
| Rápida renovação dos enterócitos | Vilosidades com proliferação celular nas criptas e liberação das células nos ápices | | Limita as conseqüências da infecção dos enterócitos |
| Flora colônica normal | | | Impede a invasão ou a colonização por microrganismos patogênicos |
| Ácido gástrico | Glândulas gástricas contendo células parietais | Múltiplos controles humorais da secreção de ácido (histamina, acetilcolina e gastrina) | Mata os microrganismos patogênicos ingeridos |

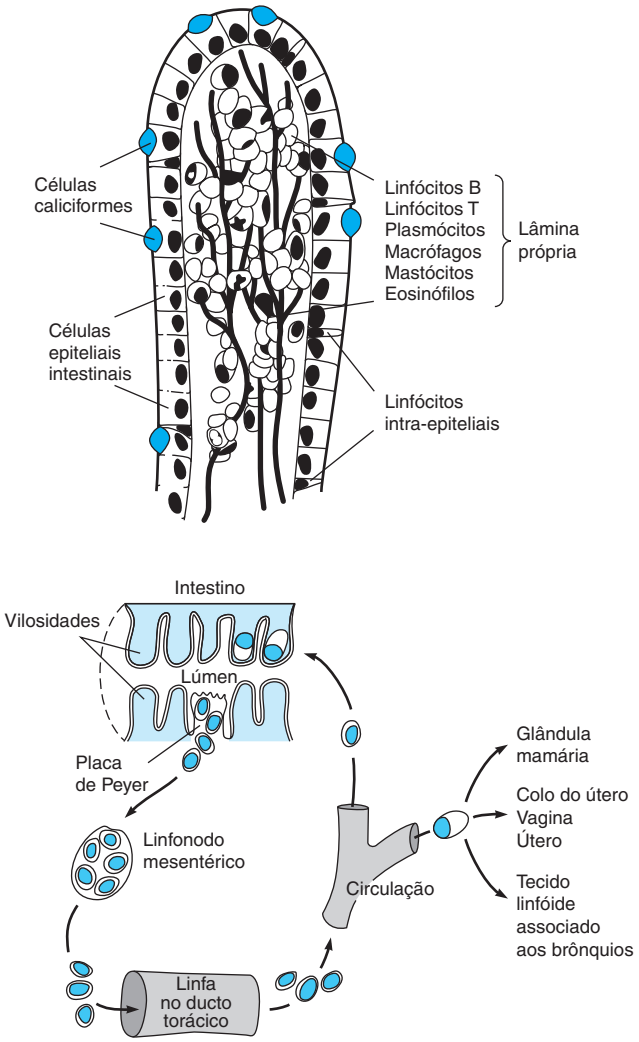



***Fig. 13.4*** Características sistêmicas e locais da imunologia intestinal. (Reproduzido, com autorização, de Kagnoff M: Immunology and disease of the gastrointestinal tract: Em: *Gastrointestinal Disease*, 4ª ed., Sleisenger MH, Fordtran JS [editores]. Saunders, 1989.)

## MECANISMOS DE REGULAÇÃO DO TRATO GI

Os processos de motilidade, secreção, digestão e absorção encontram-se sob estreita regulação fisiológica por nervos, hormônios e substâncias parácrinas (Fig. 13.5).

### A. Controle Neural

A inervação do GI possui dois componentes.

**1. Inervação intrínseca pelo sistema nervoso entérico —** o sistema nervoso entérico é a terceira divisão do sistema nervoso autônomo (Fig. 13.6). O neurônio entérico possui o corpo celular no interior da parede do trato GI e, portanto, é intrínseco ao intestino. O sistema nervoso entérico compreende uma série de plexos nervosos ganglionares, que se estendem do esôfago até o reto, organizados em dois componentes principais: o plexo mioentérico, ou plexo de Auerbach, situado entre as camadas da túnica muscular externa, e o plexo submucoso ou plexo de Meissner, localizado na submucosa. O sistema nervoso entérico é muito extenso e contém um número de neurônios igual ao existente na medula espinhal. Possui neurônios sensoriais ou aferentes (algumas vezes denominados neurônios aferentes primários intrínsecos [**IPAN**]), que recebem informações do ambiente (p. ex., pH intestinal, osmolalidade, estiramento da parede), interneurônios (os conectores) e neurônios secretomotores ou eferentes, que controlam muitos tipos celulares para estimular ou inibir a motilidade, a secreção, a absorção e a função imune do trato GI. Dessa maneira, o sistema nervoso entérico pode regular o trato GI de modo reflexo, sem o influxo do SNC. Por essa razão, é freqüentemente designado como pequeno cérebro. Os neurônios entéricos utilizam muitos neurotransmissores, mais notavelmente **neuropeptídios**.

O grau com que o SNC regula o sistema nervoso entérico varia de acordo com a região. As funções características das estruturas derivadas do intestino anterior embrionário (p. ex., peristaltismo do esôfago, relaxamento do esfíncter esofágico inferior, acomodação e peristaltismo gástrico, função do músculo esfíncter do piloro) dependem do controle do SNC. Entretanto, as funções das estruturas derivadas dos intestinos médio e posterior embrionários (p. ex., peristaltismo intestinal e secreção mucosa) podem prosseguir na ausência de impulso do SNC.

A importância clínica do sistema nervoso entérico é observada em síndromes clínicas nas quais ocorre perda de sua função, que pode ser observada em vários níveis. Na acalasia esofágica, por exemplo, em conseqüência de defeitos do sistema nervoso entérico, o corpo do esôfago encontra-se relaxado, enquanto o esfíncter inferior sofre contração tônica, tornando difícil ou até mesmo impossível a ingestão de alimento. De forma semelhante, a perda de função do sistema nervoso entérico em síndromes de pseudo-obstrução do intestino delgado ou doença de Hirschsprung no cólon tem graves conseqüências clínicas, incluindo dor abdominal, distensão e risco de perfuração intestinal catastrófica.

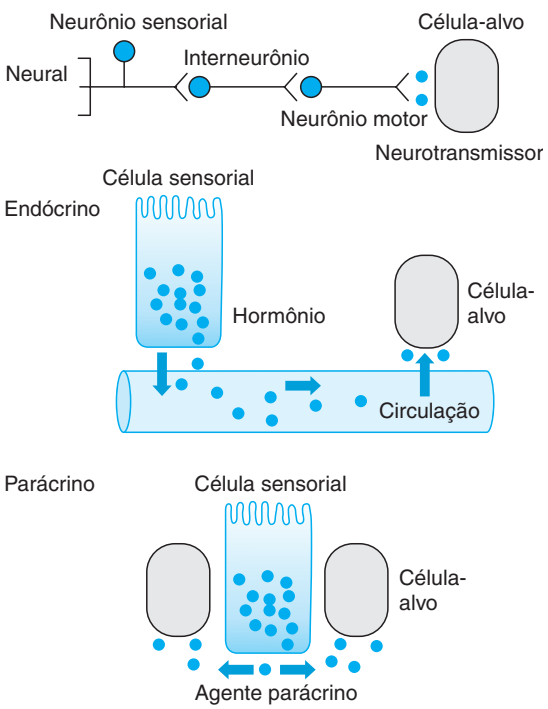



***Fig. 13.5*** Mecanismos neurais, endócrinos e parácrinos de controle do trato GI.

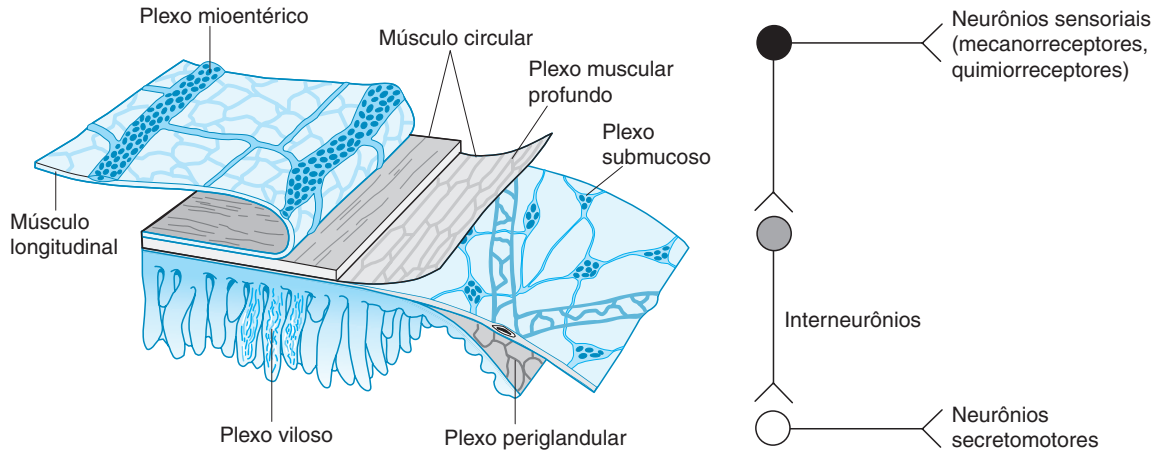



***Fig. 13.6*** Sistema nervoso entérico. **Esquerda:** o sistema nervoso entérico do intestino delgado mostra que os neurônios entéricos estão organizados em dois plexos nervosos, o plexo submucoso e o plexo mioentérico, juntamente com outros plexos, incluindo o plexo muscular profundo, o plexo periglandular e o plexo viloso. (Reproduzido, com autorização, de Costa M, Furness JB, Llewellyn-Smith IJ: Histochemistry of the enteric nervous system: Em: *Physiology of the Gastrointestinal* Tract, 2ª ed., Johnson LR [editor]. Raven Press, 1987.) **Direita:** o sistema nervoso entérico inclui neurônios sensoriais, interneurônios e neurônios motores. Existem arcos reflexos complexos no sistema nervoso entérico.

**2. Inervação extrínseca por nervos parassimpáticos e simpáticos —** os neurônios extrínsecos que inervam o trato GI possuem corpos celulares fora da parede intestinal e asseguram uma comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino (**eixo cérebro-intestino**) (Fig. 13.7). Essa comunicação pode regular a função do sistema nervoso entérico ou controlar diretamente a atividade de outros tipos de células.

Na **inervação parassimpática**, o nervo vago (X) inerva o esôfago, o estômago, a vesícula biliar, o pâncreas e a primeira parte do intestino, ceco e cólon proximal. O nervo pélvico da medula espinhal sacral inerva o cólon distal e o reto. Os corpos celulares pré-ganglionares no bulbo (vago) ou na parte sacral da medula espinhal (nervo pélvico) projetam fibras para alguns neurônios entéricos na parede intestinal, que, portanto, constituem, em certo sentido, nervos parassimpáticos pós-ganglionares. Os nervos pré-ganglionares utilizam a acetilcolina como neurotransmissor, que ativa os **receptores nicotínicos** nos neurônios entéricos. Os neurônios entéricos pós-ganglionares utilizam a acetilcolina (atuando em **receptores muscarínicos**) e os neuropeptídios como neurotransmissores. A estimulação parassimpática pode estimular e inibir as funções GI.

Na **inervação simpática**, os nervos simpáticos pré-ganglionares surgem dos corpos celulares na parte torácica da medula espinhal e projetam fibras para os gânglios pré-vertebrais (gânglio celíaco, gânglio mesentérico superior e inferior). Liberam acetilcolina como neurotransmissor, que interage com receptores **nicotínicos** nos nervos pós-ganglionares. As fibras pós-ganglionares inervam alguns neurônios entéricos ou inervam diretamente células efetoras no trato GI, como as células musculares lisas vasculares. A norepinefrina constitui o principal neurotransmissor pós-ganglionar. A inervação simpática é freqüentemente inibitória para as funções GI.

Quanto aos **nervos sensoriais extrínsecos**, os tratos parassimpático e simpático também possuem fibras sensoriais que se estendem do intestino até os corpos celulares localizados nos gânglios nodosos e gânglios da raiz dorsal, respectivamente. A seguir, os corpos celulares nos gânglios nodosos e da raiz dorsal projetam fibras para o tronco encefálico (a partir dos gânglios nodosos) ou medula espinhal (a partir dos gânglios das raízes dorsais). As fibras nervosas sensoriais na parede do trato GI detectam o pH da mucosa e a osmolalidade e podem responder a aminoácidos ou glicose, temperatura, tensão e toque. Dessa maneira, os nervos sensoriais extrínsecos detectam alterações no ambiente do intestino e deflagram reflexos centrais que iniciam mudanças secretomotoras para manter a homeostasia normal. Os nervos sensoriais extrínsecos também contribuem para a inflamação e a dor GI. As terminações nervosas sensoriais na parede do intestino detectam estímulos químicos e mecânicos nocivos, incluindo ácido, agentes inflamatórios e distensão. Esses estímulos desencadeiam a liberação dos neuropeptídios, da substância P e do peptídio relacionado com o gene da calcitonina, a partir das terminações dos nervos sensoriais na parede intestinal, onde induzem extravasamento das proteínas plasmáticas e infiltração de granulócitos e vasodilatação arteriolar, causando inflamação neurogênica. Os mesmos estímulos induzem a liberação de neuropeptídios a partir das projeções centrais desses neurônios, onde participam na transmissão da dor. É necessária a realização de mais pesquisa para definir os mecanismos da inflamação neurogênica e da dor GI.

## B. Controle Hormonal

Os hormônios são mensageiros transportados pelo sangue, liberados por células ou glândulas endócrinas na circulação, que os transporta até células-alvo distantes (Fig. 13.5). Esse mecanismo de regulação endócrina foi descoberto no trato GI em 1902, quando Bayliss e Starling identificaram o hormônio **secretina** no intestino delgado e demonstraram que ele estimula a secreção do pâncreas exócrino. Desde então, foram identificados inúmeros hormônios em todas as regiões do trato GI. Nesse aspecto, o trato GI é o maior órgão endócrino.

Os hormônios GI possuem diversas características em comum. São secretados por células endócrinas que estão distribuídas por toda a mucosa do estômago e do intestino, em lugar de estarem concentradas em glândulas especializadas. Essa distribuição difusa torna a sua purificação uma tarefa

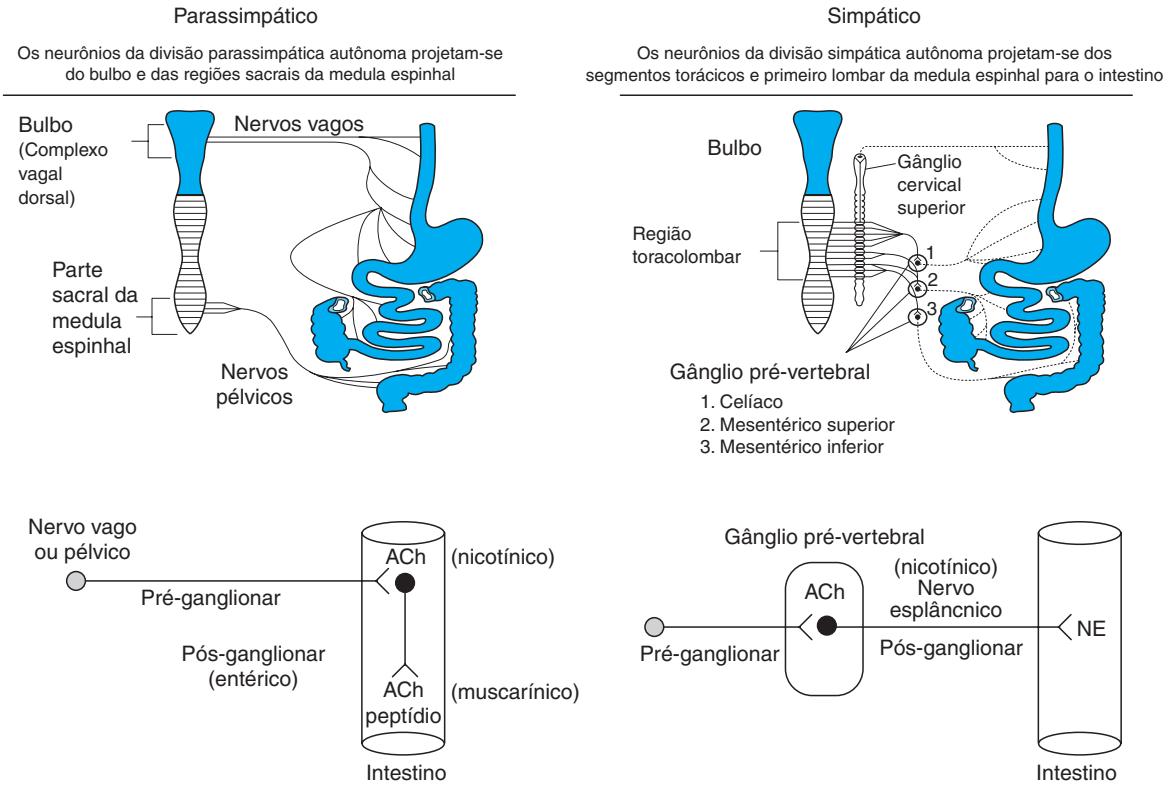



***Fig. 13.7*** A inervação extrínseca do trato GI pelos nervos parassimpáticos e simpáticos. Os nervos parassimpáticos pré-ganglionares do bulbo e da parte sacral da medula espinhal projetam fibras nos nervos vagos e pélvicos, respectivamente, até a parede do trato GI e inervam neurônios entéricos que atuam como nervos parassimpáticos pós-ganglionares. Os nervos simpáticos pré-ganglionares projetam fibras das regiões toracolombares da medula espinhal para os gânglios pré-vertebrais, onde inervam nervos simpáticos pós-ganglionares que se projetam para o trato GI. Tanto os nervos pré-ganglionares parassimpáticos quanto os simpáticos liberam acetilcolina (ACh), que ativa os receptores nicotínicos nos nervos pós-ganglionares. Os nervos parassimpáticos pós-ganglionares liberam acetilcolina e peptídios, enquanto os nervos simpáticos pós-ganglionares liberam norepinefrina (NE).

verdadeiramente hercúlea: foram necessárias centenas de quilogramas de intestino para isolar alguns miligramas de hormônio puro. Os hormônios GI são invariavelmente peptídios, e muitos desses peptídios estão presentes não apenas em células endócrinas, mas também em nervos do sistema entérico e do SNC (Quadro 13.3). Por conseguinte, desempenham uma dupla função como hormônios e como neurotransmissores. Após a ingestão de alimento, são observados níveis elevados de muitos hormônios GI na circulação. Quando administrados para reproduzir as concentrações plasmáticas pós-prandiais, esses hormônios exercem múltiplos efeitos biológicos, que incluem desde a estimulação da secreção de ácido gástrico até a supressão do apetite. O papel fisiológico de alguns hormônios GI foi claramente estabelecido pela demonstração de que os antagonistas dos receptores de hormônios bloqueiam certos processos fisiológicos. Todavia, em muitos casos, esses antagonistas não estão disponíveis, e a importância fisiológica dos hormônios que não podem ser antagonizadas ainda não foi definida.

## C. Controle Parácrino

Muitas substâncias utilizadas para sinalização intercelular são rapidamente removidas do líquido extracelular por captação em células adjacentes ou por degradação enzimática. Essas substâncias possuem meia-vida curta no líquido extracelular e, por conseguinte, são apenas capazes de regular células adjacentes. As substâncias parácrinas são liberadas por células sensoriais não-neuroniais e por neurônios e regulam a função de células adjacentes, em lugar de influenciar órgãos distantes através de sua passagem para a circulação (Fig. 13.5 e Quadro 13.3). Entre os exemplos estão a **histamina** e a **somatostatina**, que são liberadas por células do estômago para controlar a secreção de ácido, e a **serotonina** (**5-hidroxitriptamina** [5-HT]), que é liberada no intestino delgado para controlar a atividade do nervo vago.

## AUTO-AVALIAÇÃO

9. *Quais são os três mecanismos gerais de controle observados no trato GI?*
10. *Quais são os dois componentes do sistema nervoso entérico?*
11. *Quais são os três tipos gerais de neurônio entérico?*
12. *Descreva a inervação parassimpática e simpática do trato GI.*
13. *Qual a relação entre o sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central?*

***Quadro 13.3*** Produtos secretores do trato GI[1]

| Produtos | Ações fisiológicas | Local de liberação | Estímulo para liberação | Associação a doenças |
|---|---|---|---|---|
| **Hormônios verdadeiros** | | | | |
| Gastrina | Estimula a secreção de ácido e o crescimento das glândulas oxínticas da mucosa gástrica | Antro gástrico (e duodeno) | Peptídios, aminoácidos, distensão, estimulação vagal | Síndrome de Zollinger-Ellison, doença ulcerosa péptica |
| CCK | Estimula a contração da vesícula biliar, a secreção pancreática de enzimas e bicarbonato e o crescimento do pâncreas exócrino | Duodeno e jejuno | Peptídios, aminoácidos, ácidos graxos de cadeia longa (ácido) | |
| Secretina | Estimula a secreção pancreática de bicarbonato, a secreção biliar de bicarbonato, o crescimento do pâncreas exócrino, a secreção de pepsina; inibe a secreção de ácido gástrico e os efeitos tróficos da gastrina | Duodeno | Ácido (gordura) | |
| GIP | Estimula a liberação de insulina; (inibe a secreção de ácido gástrico) | Duodeno e jejuno | Glicose, aminoácidos, ácidos graxos | |
| **Hormônios candidatos** | | | | |
| Motilina | Estimula a motilidade gástrica e duodenal | Duodeno e jejuno | Desconhecido | Síndrome do intestino irritável; gastroparesia diabética |
| Polipeptídio pancreático | Inibe a secreção pancreática de bicarbonato e enzimas | Ilhotas pancreáticas de Langerhans | Proteína (gordura e glicose) | |
| Enteroglucagon | Eleva o nível de glicemia? | Íleo | Glicose e gordura | |
| **Parácrinos** | | | | |
| Somatostatina | Inibe a liberação da maioria dos outros hormônios peptídicos | Mucosa do trato GI, ilhotas pancreáticas de Langerhans | O ácido estimula e o vago inibe a liberação | Cálculos biliares |
| Prostaglandinas | Promovem o fluxo sanguíneo, aumentam a secreção de muco e de bicarbonato pela mucosa gástrica | Múltiplos | Vários | Gastrite induzida por AINE e doença ulcerosa |
| Histamina | Estimula a secreção de ácido gástrico | Glândula oxíntica da mucosa | Desconhecido | |
| **Neurócrinos** | | | | |
| VIP | Relaxa os esfíncteres e o músculo circular do intestino; estimula a secreção intestinal e pancreática | Mucosa e músculo liso do trato GI | Sistema nervoso entérico | Diarréia secretora |
| Bombesina | Estimula a liberação de gastrina | Mucosa gástrica | Sistema nervoso entérico | |
| Encefalinas | Estimulam a contração do músculo liso; inibem a secreção intestinal | Mucosa e músculo liso do trato GI | Sistema nervoso entérico | |
| **Outros produtos** | | | | |
| Fator intrínseco | Liga-se à vitamina $B_{12}$ para facilitar a sua absorção | Células parietais do estômago | Secreção constitutiva | Destruição auto-imune resultando em anemia perniciosa |
| Mucina | Lubrificação e proteção | Células caliciformes ao longo de toda a mucosa do trato GI | Irritação do trato GI | Muco viscoso na fibrose cística. Atenuação em alguns casos de úlcera péptica |
| Ácido | Impede a infecção; inicia a digestão | Células parietais do estômago | Gastrina, histamina, acetilcolina, AINE (indiretamente) | Doença ácido-péptica |

[1]Os parênteses indicam componentes e efeitos menores.

## Músculo liso GI

### A. Estrutura do Músculo Liso GI

As duas principais camadas musculares que controlam a motilidade do trato GI são a camada circular interna e a camada longitudinal externa da túnica muscular externa. Variam quanto à sua espessura em diferentes regiões do trato GI. Por exemplo, observa-se um espessamento do músculo no antro pilórico, onde as fortes contrações trituram o alimento para que possa penetrar no intestino delgado, bem como das camadas musculares que formam os esfíncteres. A maior parte do músculo GI consiste em **músculo liso**, com exceção da faringe, de partes do esôfago e do músculo esfíncter externo do ânus, que consistem em músculo **estriado** (esquelético). O músculo liso GI assemelha-se ao músculo liso encontrado em outros órgãos: as células fusiformes são reunidas em feixes por bainhas de tecido conjuntivo. As **junções comunicantes** (*gap junctions*) entre as células asseguram a rápida transferência de sinais de uma célula para outra, de modo que a contração dos feixes possa ocorrer de modo sincrônico. As **células intersticiais de Cajal** formam uma extensa rede de células estreladas nas camadas musculares do estômago e do intestino, que estão intimamente associadas às células musculares lisas e aos neurônios entéricos (Fig. 13.8). Essas células podem desempenhar duas funções. Em primeiro lugar, transmitem a informação dos neurônios entéricos para as células musculares lisas. Em segundo lugar, constituem as **células marca-passo**, que têm a capacidade de gerar o ritmo elétrico básico ou as ondas lentas que constituem uma característica do músculo liso GI. Os animais que carecem de células intersticiais de Cajal exibem uma motilidade GI acentuadamente anormal, incluindo esvaziamento gástrico defeituoso e estase intestinal ou íleo. Os defeitos nas células intersticiais de Cajal podem estar associados a distúrbios de motilidade nos pacientes, constituindo uma área de pesquisa ativa.

### B. Eletrofisiologia do Músculo Liso GI

As células musculares lisas do trato GI possuem um potencial de membrana em repouso de –40 a –80 mV em conseqüência das condutâncias relativas dos íons $K^+$, $Na^+$ e $Cl^-$. A $Na^+$-$K^+$ ATPase eletrogênica contribui significativamente para o potencial de membrana em repouso. Pouco se sabe sobre as propriedades eletrofisiológicas das células intersticiais de Cajal, em parte devido à dificuldade em isolar essas células para estudo. Tipicamente, o potencial de membrana em repouso das células musculares lisas varia com o tempo, sendo denominado ritmo de ondas lentas ou ritmo elétrico básico. As ondas lentas ocorrem em uma freqüência de 3 a 5/min no estômago e 12 a 20/min no intestino. As células intersticiais de Cajal estabelecem a freqüência das ondas lentas, que são transmitidas entre as células através de junções comunicantes. A amplitude das ondas lentas é modulada por nervos e hormônios. Dependendo da amplitude das ondas lentas e da excitabilidade do músculo liso, as ondas lentas podem dar origem a potenciais de ação. Se a despolarização da onda lenta atingir um limiar, ocorre a descarga de uma série de potenciais de ação. Os potenciais de ação despolarizam a membrana das células musculares lisas e induzem um influxo de íons $Ca^{2+}$ para o citoplasma através dos canais de $Ca^{2+}$ sensíveis à voltagem presentes na membrana plasmática e das reservas intracelulares, produzindo contração. O que desencadeia a ocorrência de um potencial de ação? A presença de neurotransmissores ou hormônios liberados próximo às células musculares lisas altera os potenciais de membrana em repouso das células, de modo que as oscilações no potencial de membrana (as ondas lentas) têm maior ou menor tendência a atingir o limiar, iniciando um potencial de ação. Todavia, nem todas as ondas lentas induzem potenciais de ação e a conseqüente contração. A explicação reside no fato de que os neurônios motores inibitórios do trato GI são altamente ativos e, portanto, impedem a geração de potenciais de ação e contrações. Os potenciais de ação e as contrações só podem ocorrer quando esses neurônios motores inibitórios são interrompidos por influxo de interneurônios. Por conseguinte, a inibição tônica serve para controlar a excitabilidade inerente das células marca-passo.

### C. Propriedades Mecânicas do Músculo Liso GI

Podem-se observar vários padrões característicos de contração no músculo liso GI. As **contrações tônicas** são mais bem representadas por esfíncteres que atuam como valvas unidire-

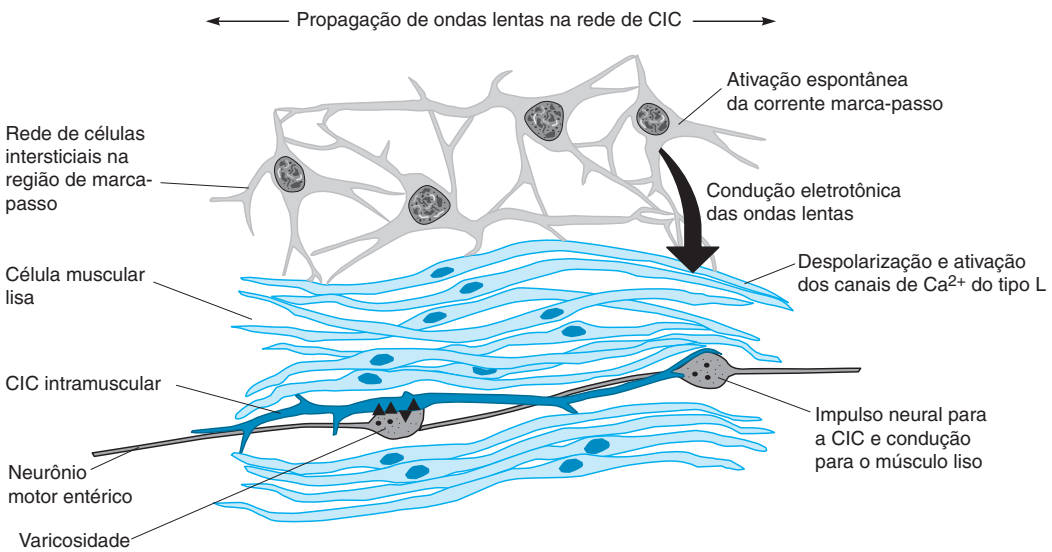



***Fig. 13.8*** Vista diagramática das células intersticiais de Cajal (CIC) no intestino, mostrando a sua interação com os nervos entéricos e as células musculares lisas.

cionais, impedindo o movimento retrógrado de material de regiões distais para regiões mais proximais e facilitando, assim, o fluxo em direção contrária à boca. As partes proximais do estômago e a vesícula biliar também exibem contrações tônicas. As **contrações peristálticas** são ondas de contrações que propelem os produtos da digestão ao longo do trato GI. O peristaltismo envolve a contração do músculo liso mediada neuralmente do bolo alimentar no lado oral e o relaxamento mediado neuralmente do músculo no lado anal. Ocorre peristaltismo na faringe, no esôfago, no antro pilórico, no intestino delgado e no intestino grosso. As **contrações segmentares** produzem segmentos contraídos e curtos entre segmentos relaxados. Esses movimentos asseguram a mistura do conteúdo luminal com as secreções do trato GI e aumentam a exposição à superfície mucosa onde ocorre a absorção. A segmentação é observada no estômago e no intestino. Os **padrões patológicos de motilidade** incluem **espasmos**, que consistem em contrações muito fortes e freqüentemente dolorosas que ocorrem continuamente de modo desregulado, e o **íleo**, caracterizado por acentuada redução ou ausência de atividade contrátil. Com freqüência, o íleo resulta de irritação do peritônio em cirurgia, na peritonite e na pancreatite. São necessárias mais pesquisas para compreender os mecanismos dessas contrações anormais, o que poderá resultar em progressos na terapia.



### AUTO-AVALIAÇÃO

*14. Que tipo de atividade elétrica ocorre nos esfíncteres e quais as suas conseqüências?*

*15. Quais são as funções das células intersticiais de Cajal?*

*16. Quais são os tipos gerais de contrações observadas no trato GI após a ingestão de alimento?*

## OROFARINGE E ESÔFAGO

### Anatomia e histologia

A orofaringe constitui a entrada para o trato GI durante a deglutição e para o trato respiratório durante a respiração. Inclui as cordas vocais, que separam os dois tratos, e fornece a base estrutural para a fala. Grande parte da orofaringe é revestida por epitélio pseudocolunar ciliado, de tipo respiratório.

O esôfago é um tubo oco (25 a 30 cm de comprimento, 2 a 3 cm de largura). A parede do esôfago consiste em uma camada de células epiteliais, uma camada interna de músculo circular, um plexo nervoso mioentérico e uma camada externa de músculo longitudinal. A primeira terça parte do esôfago é composta de músculo estriado, o terço médio consiste em mistura de músculo estriado e músculo liso, e o terço inferior é constituído exclusivamente de músculo liso. O esôfago é delimitado por um **esfíncter esofágico superior** (espessamento distinto do músculo estriado circular) e por um **esfíncter esofágico inferior** (anel de músculo liso de 3 a 4 cm que sofre contração tônica). Os dois esfíncteres geram pequenas zonas luminais de alta pressão, enquanto o restante do lúmen esofágico encontra-se em uma pressão igual às cavidades corporais circundantes. Entre as deglutições, os dois esfíncteres estão fechados, impedindo a entrada de ar e de ácido gástrico no esôfago. A regulação do esfíncter esofágico inferior é particularmente importante, visto que controla a passagem do bolo alimentar no estômago e impede o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago, onde pode causar lesão da mucosa. Entre as deglutições, o esfíncter esofágico inferior está contraído, em grande parte por mecanismos colinérgicos vagais. Durante a deglutição, as fibras inibitórias vagais asseguram o relaxamento do esfíncter esofágico inferior, possivelmente devido à liberação de neurotransmissores inibitórios dos nervos entéricos, incluindo óxido nítrico e peptídio intestinal vasoativo (VIP).

### Reflexo da deglutição

A deglutição começa por um processo voluntário, que rapidamente se torna um mecanismo reflexo involuntário. Durante a fase oral voluntária da deglutição, a língua empurra o bolo alimentar na parte posterior da boca, para dentro da orofaringe. Daí em diante, o processo passa a ser involuntário. Na **fase faríngea**, o bolo alimentar estimula receptores táteis na faringe. Os sinais sensoriais passam pelos nervos glossofaríngeo, vago e trigêmeo até o centro de deglutição no bulbo e na ponte. Impulsos motores passam através de nervos cranianos para controlar o processo involuntário, que propele o alimento para o esôfago e impede a sua passagem pelas vias respiratórias. A respiração é interrompida, e o palato mole é empurrado para cima, fechando a abertura faríngea da nasofaringe e impedindo a entrada do alimento nas aberturas internas das narinas. A língua é pressionada contra o palato duro, fechando a abertura oral na faringe. A glote é tracionada sob a epiglote, que bloqueia a abertura da laringe. As cartilagens em torno da laringe são tracionadas, restringindo ainda mais a entrada do alimento no trato respiratório. Quando todas as aberturas para a faringe são fechadas, uma onda de contração muscular propele o alimento para a abertura do esôfago. Quando o alimento alcança o esôfago, o esfíncter esofágico superior relaxa, aceitando o material, e, a seguir, fecha-se após a passagem do bolo alimentar. A **fase esofágica** da deglutição começa quando o bolo alimentar passa pelo esfíncter esofágico superior. Os receptores de estiramento vagais na parede do esôfago detectam a distensão produzida pelo bolo alimentar e induzem um reflexo **vagovagal**, durante o qual os nervos motores vagais induzem uma onda de contração que se propaga ao longo do esôfago, a uma velocidade de 3 a 5 cm/s. Esse movimento é denominado **peristaltismo primário** (Fig. 13.9). Quando a onda de peristaltismo primário alcança o esfíncter esofágico inferior, o esfíncter relaxa-se para permitir a entrada do bolo alimentar no estômago. A distensão do esôfago pelo bolo alimentar pode dar início a uma outra onda de contração, denominada **peristaltismo secundário**. São necessárias ondas repetitivas freqüentes de peristaltismo secundário para esvaziar o esôfago. Diversos hormônios e neurotransmissores, alimentos e fármacos podem afetar o tônus da pressão do esfíncter esofágico inferior.

A importância da motilidade orofaríngea e seu controle são observados em pacientes que sofreram acidente vascular encefálico ou que apresentam demência. A incapacidade de deglutição adequada freqüentemente faz com que eles sejam incapazes de processar suas próprias secreções orais, resultando em aspiração do conteúdo oral para os pulmões, com desenvolvimento de pneumonia. Esse problema constitui uma causa comum de morte em indivíduos com esses tipos de distúrbios do SNC. O distúrbio do tônus do esfíncter esofágico inferior é uma importante causa de refluxo esofágico, que se manifesta na forma de pirose.

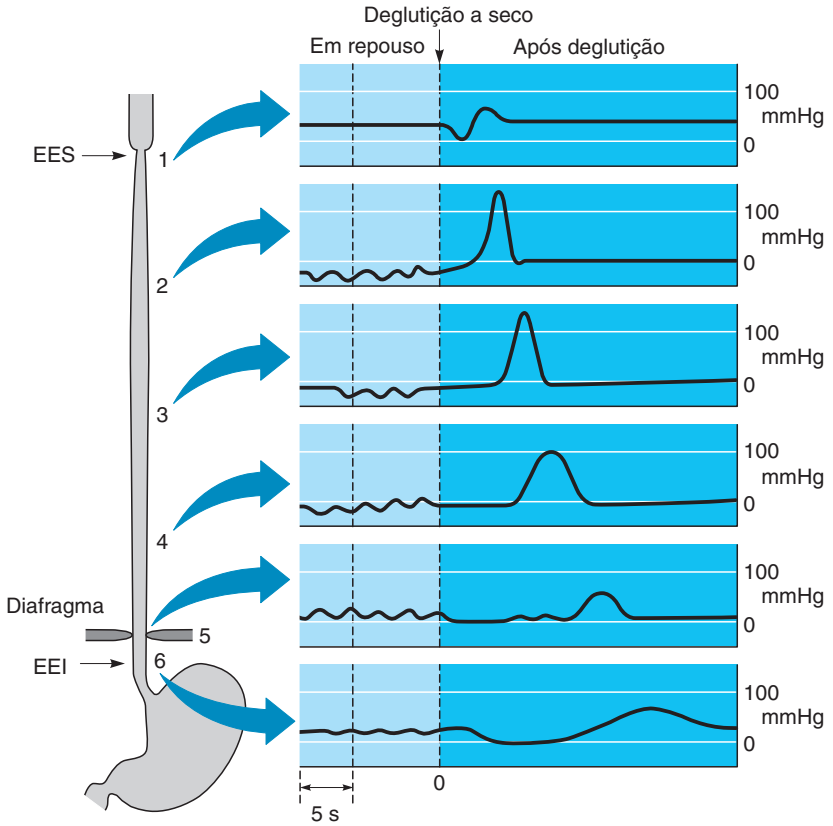



***Fig. 13.9*** Peristaltismo primário do esôfago. Os traçados mostram pressões nas regiões indicadas do esôfago em repouso e em vários momentos após a deglutição. EES, esfíncter esofágico superior; EEI, esfíncter esofágico inferior. (Reproduzido, com autorização, de Boron WF, Boulpaep EL [editores]. *Medical Physiology*. Saunders, 2003.)

## AUTO-AVALIAÇÃO

17. *Qual a diferença histológica entre o terço proximal e os dois terços distais do esôfago?*
18. *Quais as funções dos esfíncteres esofágicos superior e inferior e como são regulados?*
19. *Descreva as três fases do reflexo da deglutição.*

# ESTÔMAGO

## Anatomia e histologia

O estômago é um órgão glandular complexo protegido por dois esfíncteres: o esfíncter esofágico inferior e o **esfíncter do piloro** (Fig. 13.10). A mucosa é composta de glândulas simples, constituídas por uma cripta, colo e base, o que aumenta acentuadamente a área de superfície. Essas glândulas são revestidas por células epiteliais especializadas. O estômago pode ser dividido em várias regiões, com base na sua estrutura e função. A **cárdia** é uma pequena região localizada distalmente ao esfíncter esofágico inferior, que não secreta ácido. O **corpo gástrico** constitui a principal parte do estômago. As glândulas gástricas no corpo gástrico contêm **células parietais**, que secretam **ácido clorídrico**, e **células principais**, que secretam **pepsinogênio** e **fator intrínseco**. O corpo gástrico é um reservatório, que serve como principal local da digestão gástrica. O **antro pilórico** é a região distal do estômago, que secreta o hormônio **gastrina** das células G. É altamente muscular, tritura o alimento e regula o esvaziamento gástrico. Todas as regiões do estômago secretam muco e bicarbonato.

## Secreção de ácido gástrico

O estômago secreta vários produtos. Entre eles, o ácido clorídrico talvez seja o mais importante do ponto de vista fisiopatológico. A secreção de ácido pelas células parietais das glândulas gástricas segue um padrão diurno basal, mas pode ser estimulada por diversos fatores, como pensar em alimentos, distensão do estômago e ingestão de proteína.

### A. Mecanismos Moleculares da Secreção de HCl

Os mecanismos pelos quais as células parietais secretam HCl no estômago foram intensamente estudados em virtude da importância da secreção de ácido na digestão e nos estados mórbidos. As células parietais têm forma piramidal. Suas membranas expressam uma **$H^+$-$K^+$ ATPase**, um transportador ativo primário, responsável pela secreção de HCl. As células parietais sofrem notável alteração de seu aspecto quando estimuladas a secretar HCl (Fig. 13.11). No estado

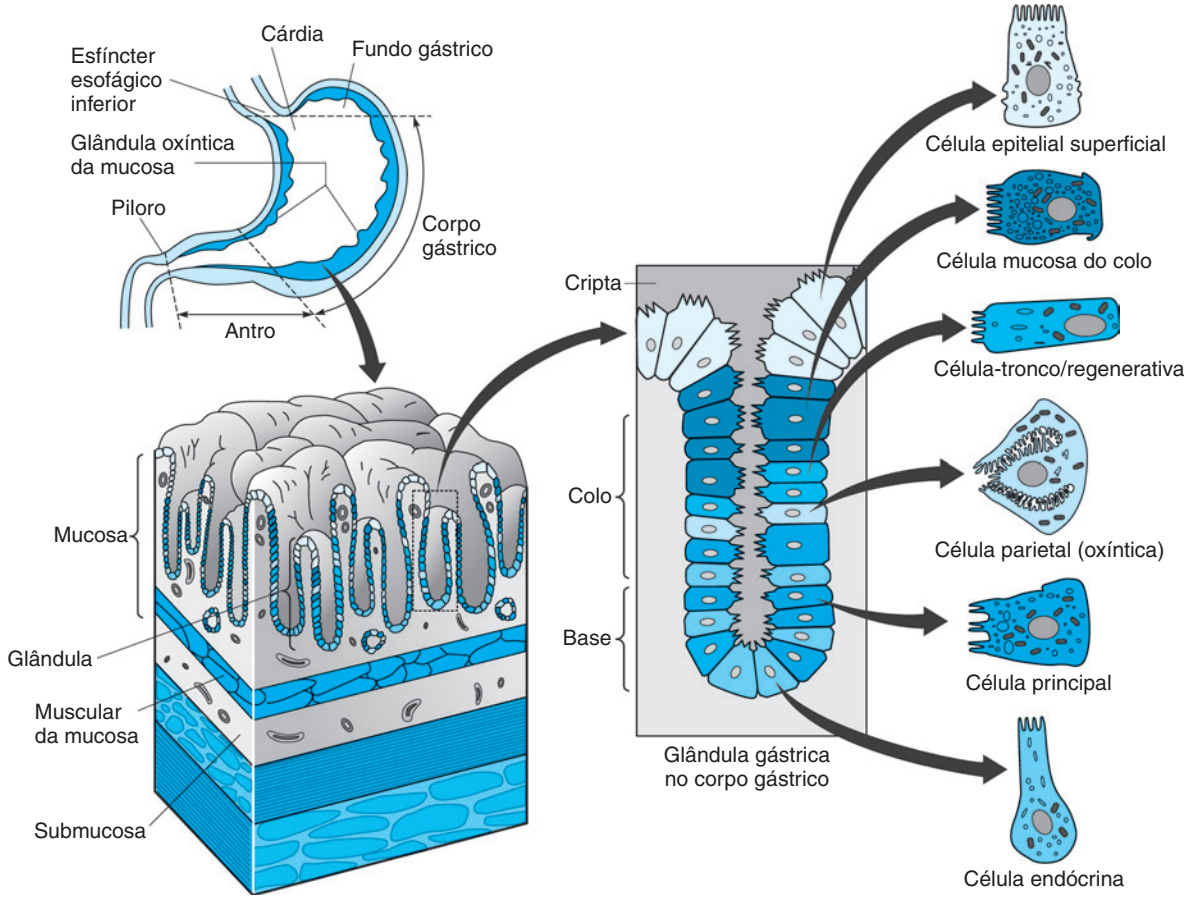



***Fig. 13.10*** **Anatomia e histologia do estômago.** (Reproduzido, com autorização, de Boron WF, Boulpaep EL [editores]. *Medical Physiology*. Saunders, 2003.)

não-estimulado, as células caracterizam-se por uma rede tubulovesicular que contém a $H^+$-$K^+$ ATPase. Com a ativação, as membranas tubulovesiculares fundem-se com a membrana plasmática, formando uma membrana canalicular com microvilosidades. Em conseqüência, ocorre um aumento de 50 a 100 vezes na área da membrana apical, com inserção de maior número de bombas de $H^+$-$K^+$ ATPase plasmática. Esse rearranjo promove a secreção de HCl.

A $H^+$-$K^+$ ATPase é um heterodímero, constituído de uma subunidade $\alpha$ (a unidade cataliticamente ativa) e de uma subunidade $\beta$ (envolvida na localização intracelular). A $H^+$-$K^+$ ATPase bombeia íons $H^+$ da célula através da membrana apical, em troca de íons $K^+$ (Fig. 13.11). Trata-se de um exemplo de transporte ativo primário impulsionado pelo ATP, que bombeia íons $H^+$ contra um enorme gradiente de concentração (1 milhão:1). A reentrada dos íons $H^+$ na mucosa é impedida por junções íntimas existentes entre as células. Os íons $K^+$ que penetraram nas células sofrem reciclagem para o lúmen ou penetram no líquido intersticial através de canais de $K^+$. Para manter a eletroneutralidade, ocorre secreção passiva de íons $Cl^-$ através da membrana apical para o lúmen, por intermédio de canais de $Cl^-$, formando HCl. Os íons $H^+$ secretados provêm da $H_2O$ e do $CO_2$, que formam $H_2CO_3$. A anidrase carbônica gera íons $H^+$ para secreção e íons $HCO_3^-$, que passam para o líquido intersticial com troca de íons $Cl^-$. Os íons $Cl^-$ penetram contra o seu gradiente eletroquímico, impulsionados pelo efluxo de $HCO_3^-$ abaixo do gradiente eletroquímico. A secreção de $HCO_3^-$ no sangue forma a "**maré alcalina**", que pode levar à alcalose quando a secreção de íons $H^+$ é excessiva. O movimento de água mantém o equilíbrio osmótico em todas as regiões.

A compreensão dos mecanismos de secreção de HCl pelas células parietais permitiu o desenvolvimento dos **inibidores da bomba de próton (IBP)**, uma classe de agentes que inibem a $H^+$-$K^+$ ATPase. Certos fármacos, como o omeprazol, um benzimidazol, são inativos em pH neutro; entretanto, quando acidificados (no estômago), ligam-se a grupos sulfidrila de resíduos de cisteína na superfície externa da $H^+$-$K^+$ ATPase, inibindo irreversivelmente a atividade e bloqueando a hipersecreção de ácido gástrico. Outros fármacos experimentais, denominados **antagonistas da bomba de ácido**, interferem competitivamente na ligação dos íons $K^+$, bloqueando a secreção de ácido. Esses fármacos são amplamente utilizados para inibir e hipersecreção de ácido gástrico, que provoca doença ulcerosa.

## B. Estimulantes e Inibidores da Secreção de HCl

Os três principais estimulantes da secreção de íons $H^+$ são a acetilcolina, a gastrina e a histamina, que estimulam a secreção de HCl e induzem alterações características na forma das células parietais estimuladas. A **acetilcolina** é liberada dos neurônios pós-ganglionares vagais ou entéricos durante a alimentação. Liga-se aos receptores muscarínicos tipo M3 nas células parietais, estimulando a secreção de íons $H^+$. A **gastrina** é um hormônio peptídico de 17 ou 34 aminoácidos,

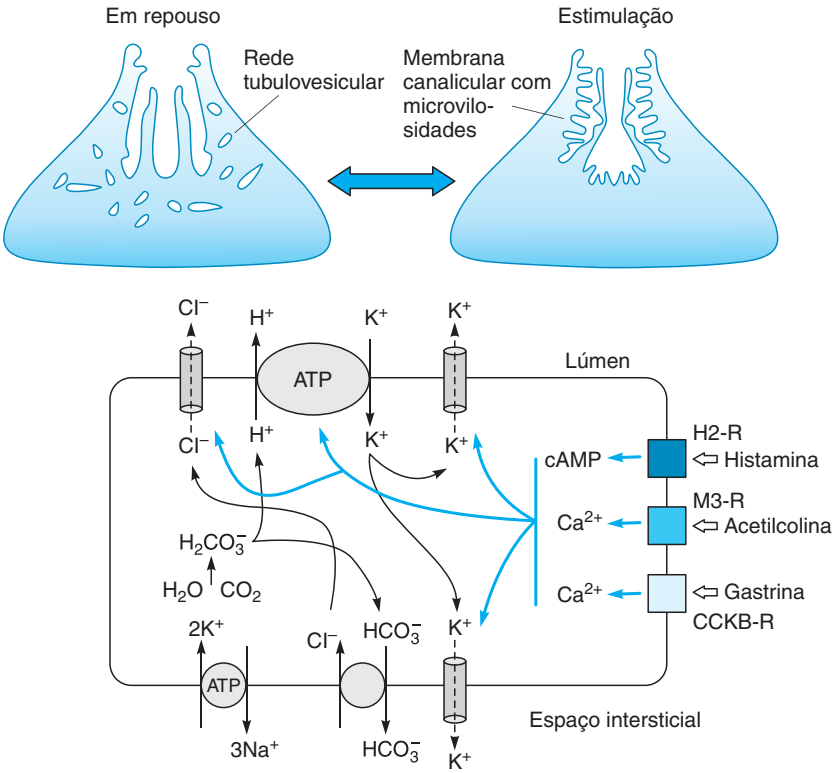



***Fig. 13.11*** Secreção de ácido pelas células parietais. **Em cima:** com a estimulação, a rede tubulovesicular na célula parietal funde-se para formar uma extensa membrana canalicular com microvilosidades, aumentando a área de superfície. **Embaixo:** são demonstrados os mecanismos de secreção de HCl pelas células parietais, estimuladas pela histamina, acetilcolina e gastrina. Para abreviaturas, ver a legenda da Fig. 13.12.

que é secretado pelas células G no antro gástrico durante a alimentação. A gastrina liga-se a receptores de colecistocinina (CCK) do tipo B nas células parietais, o que também estimula a secreção de íons $H^+$.

Tanto os receptores de acetilcolina quanto os de gastrina ativam as mesmas vias de transdução de sinais: ativação da fosfolipase Cβ, resultando em geração de trifosfato de inositol, que mobiliza o $Ca^{2+}$ das reservas intracelulares, e diacilglicerol, que ativa a proteinocinase C. Como tanto a acetilcolina quanto a gastrina atuam através de vias intracelulares semelhantes, os efeitos combinados das duas são aditivos.

A **histamina** é uma substância parácrina secretada por células semelhantes às células enterocromafins e por mastócitos na mucosa do corpo gástrico durante a alimentação. A histamina liga-se a receptores $H_2$ sobre as células parietais, ativando a adenililciclase e aumentando o cAMP. O cAMP ativa a proteinocinase A, que estimula a secreção de íons $H^+$. A combinação de histamina e de acetilcolina ou gastrina pode aumentar a taxa de produção de ácido em até 10 vezes os níveis basais, ou seja, um efeito muito maior do que a simples adição prevista pelos efeitos dos agonistas. Esse efeito é conhecido como **potencialização**. A potencialização requer a ligação de duas moléculas sinalizadoras diferentes a receptores que atuam através de diferentes mecanismos intracelulares. O aumento do $Ca^{2+}$ intracelular e do cAMP ativa os canais de $K^+$ na membrana apical das células parietais, promovendo, assim, o efluxo de íons $K^+$ da célula. Isso hiperpolariza a célula (interior mais negativo), promovendo a secreção de íons $Cl^-$ através da membrana apical. O $Ca^{2+}$ e o cAMP também aumentam a inserção de canais de $Cl^-$ e da $H^+$-$K^+$ ATPase na membrana apical. Os efeitos combinados consistem em estimular a secreção de HCl.

A gastrina também regula o crescimento do epitélio gástrico. A gastrina em excesso, produzida por certos tumores, provoca hiperproliferação das glândulas gástricas e das células parietais e secreção excessiva de ácido gástrico. O excesso de ácido no intestino delgado pode levar à ulceração da mucosa, à esteatorréia, em conseqüência da inativação das lipases pancreáticas, e à diarréia. Essa afecção é denominada **síndrome de Zollinger-Ellison**. A administração excessiva de inibidores da bomba de prótons pode resultar em um pH luminal elevado e prolongado, o que estimula a hipersecreção de ácido gástrico e o aumento de crescimento da mucosa. A seguir, a interrupção do tratamento farmacológico resulta em rebote da produção de ácido, devido ao conteúdo aumentado de células parietais e de células G.

Além dos mecanismos diretos pelos quais a acetilcolina, a gastrina e a histamina estimulam a secreção de HCl das células parietais, a acetilcolina e a gastrina também estimulam indiretamente a secreção através de sua ação sobre as células semelhantes às células enterocromafins, promovendo a liberação de histamina que, por sua vez, estimula as células parietais. A importância da histamina na secreção de íons $H^+$ é ilustrada por estudos com **antagonistas dos receptores $H_2$ de histamina**, como a cimetidina. Esses fármacos não apenas inibem a secreção de íons $H^+$ estimulada pela histamina, como também bloqueiam os efeitos da acetilcolina e da gastrina, confirmando, assim, a via indireta. São efetivos em virtude de sua capacidade de impedir a potencialização e são amplamente utilizados no tratamento da hipersecreção de ácido gástrico.

A **somatostatina**, um peptídio de 14 ou 28 aminoácidos, é um importante inibidor da secreção de ácido gástrico. A somatostatina inibe diretamente a secreção de prótons ativando os receptores nas células parietais, que se acoplam com a inibição do cAMP. A somatostatina também inibe a secreção de gastrina e de histamina, o que inibe indiretamente a secreção de prótons. A somatostatina é secretada pelas **células D** no antro e corpo gástricos. As células D no antro gástrico possuem contato direto com o lúmen intestinal (células endócrinas abertas), assegurando um controle do conteúdo luminal. Os prótons presentes no antro estimulam a secreção de somatostatina, que atua como agente parácrino, inibindo a secreção de gastrina das células G adjacentes e, assim, reduzindo indiretamente a secreção de ácido gástrico. Esse processo fornece um exemplo de **regulação por retroalimentação negativa**. As células D no corpo gástrico não têm contato com o lúmen (células fechadas) e, portanto, não podem controlar a presença de prótons luminais. Na verdade, a secreção de somatostatina é controlada por receptores $H_2$ de histamina, que inibe a liberação. A inibição vagal da liberação de somatostatina promove a secreção de ácido.

## C. Regulação Integrada da Secreção de Ácido Gástrico

A secreção de ácido gástrico entre as refeições é baixa. São observadas três fases de secreção de ácido durante a ingestão de alimentos (Fig. 13.12). A **fase cefálica** (cerca de 30% de resposta) da secreção é iniciada pela visão, olfato, paladar e deglutição do alimento. Esses estímulos ativam o núcleo motor dorsal do nervo vago no bulbo, resultando em descarga vagal, e os nervos motores parassimpáticos. A estimulação tem várias conseqüências. No corpo gástrico, os nervos pós-ganglionares liberam acetilcolina, que ativa diretamente as células parietais através dos receptores M3. A acetilcolina também induz a liberação de histamina das células enterocromafins, o que estimula indiretamente a secreção de íons $H^+$ pelas células parietais. No antro, a estimulação vagal induz a liberação do **peptídio de liberação da gastrina** das fibras pós-ganglionares, que estimula a liberação de gastrina e, portanto, estimula indiretamente a secreção de íons $H^+$. A acetilcolina também inibe a liberação de somatostatina pelas células D no corpo gástrico e no piloro, estimulando a secreção de íons $H^+$.

A **fase gástrica** (cerca de 70% de resposta) da secreção é induzida por estímulos no estômago. Os nervos sensoriais vagais detectam a ocorrência de distensão gástrica pelos alimentos e deflagram um reflexo vagovagal durante o qual os nervos motores vagais liberam acetilcolina no estômago, promovendo a secreção de ácido. As proteínas parcialmente digeridas e os aminoácidos estimulam a liberação de gastrina das células G no piloro. As células G são células endócrinas de tipo aberto, que possuem uma borda em escova, permitindo, assim, a detecção direta do conteúdo do estômago. A seguir, a gastrina estimula a secreção de ácido. A acidificação do piloro estimula a liberação de somatostatina, que inibe a secreção de ácido por uma alça de retroalimentação negativa, como já foi descrito.

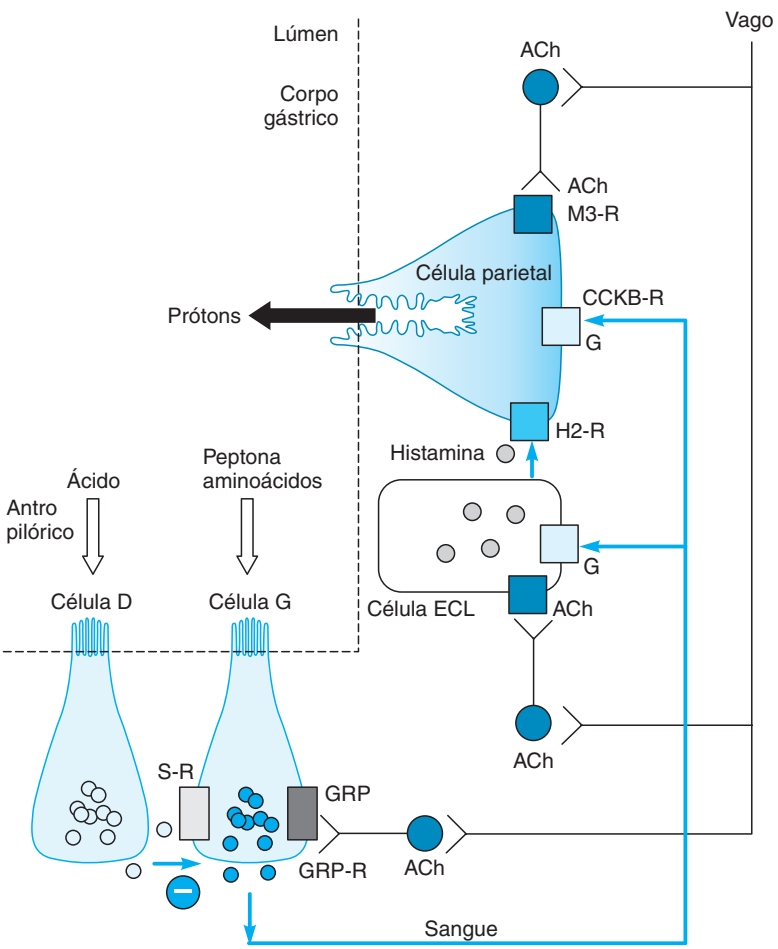



***Fig. 13.12*** Regulação da secreção de ácido gástrico por nervos e hormônios. Durante a fase cefálica da digestão, os nervos colinérgicos vagais estimulam diretamente as células parietais e induzem a liberação de histamina, que também estimula as células parietais. As fibras vagais também liberam o peptídio de liberação da gastrina (GRP) no antro, induzindo a secreção de gastrina, que é transportada na corrente sanguínea para induzir a liberação de histamina e estimular as células parietais. Durante a fase gástrica da digestão, o alimento presente no estômago desencadeia reflexos vagovagais e também estimula a secreção de gastrina. A acidificação do antro estimula a liberação de somatostatina, que inibe a liberação de gastrina e, portanto, a secreção de ácido. (ACh, acetilcolina; G, gastrina; S, somatostatina; M3-R, receptor muscarínico 3; H2-R, receptor de histamina 2; CCKB-R, receptor de colecistocinina B; ECL, célula semelhante à célula enterocromafim; GRP-R, receptor do GRP; GRP, peptídio de liberação da gastrina.)

Durante a **fase intestinal**, os produtos da digestão das proteínas, ao penetrarem no intestino delgado, podem estimular a liberação de gastrina das células G no duodeno. Muitas substâncias, particularmente as gorduras e o ácido, estimulam a secreção de hormônios pelo intestino delgado, que inibem a secreção de ácido gástrico. Os exemplos incluem a secretina e a colecistocinina.

A infecção por ***Helicobacter pylori*** é responsável por quase todos os casos de doença ulcerosa gástrica e duodenal que não são produzidos por medicamentos (p. ex., fármacos semelhantes ao ácido acetilsalicílico). A *H. pylori* reside na camada mucosa do estômago. Essa camada mucosa secreta urease, que converte a uréia em $CO_2$ e amônia. A amônia tampona o líquido circundante e protege o organismo contra o ácido. A *H. pylori* também secreta proteínas que desencadeiam respostas imunes, causando lesão da mucosa. Cerca de 40% de todos os indivíduos são infectados por *H. pylori.* Na maioria dos casos, a gastrite é leve e não é detectável. Em algumas pessoas, a gastrite provoca inflamação e ulceração. A *H. pylori* também foi associada ao câncer gástrico.

### Outras secreções gástricas

As **células principais** nas glândulas do corpo gástrico secretam **pepsinogênio**, um precursor inativo (zimogênio) da protease ativa, a pepsina. A acetilcolina constitui o principal estimulante da secreção de pepsinogênio, embora outros fatores (p. ex., gastrina) também estimulem a secreção. Uma vez liberado no lúmen do estômago, o ácido gástrico e a pepsina preexistente convertem o pepsinogênio em pepsina. A pepsina possui um pH ótimo de 3,0 e, portanto, é ativa no estômago. Trata-se de uma endopeptidase que começa a degradação das proteínas da dieta, liberando peptídios. Todavia, a pepsina é responsável por apenas 10% da digestão total das proteínas.

As **mucinas** são glicoproteínas de alto peso molecular secretadas por células mucosas das glândulas gástricas no corpo gástrico e antro. O arcabouço peptídico das mucinas é densamente ocupado por cadeias laterais de carboidratos enriquecidas com grupos sulfato. As mucinas combinam-se com fosfolipídios, bicarbonato e água, formando a camada de gel mucoso que adere à superfície das células epiteliais do estômago. Essa camada proporciona uma proteção física para as células epiteliais contra a lesão causada pela trituração contrátil do alimento, bem como por substâncias prejudiciais, como ácido, pepsina e ácidos biliares. A secreção de mucina é estimulada pela acetilcolina e pela irritação da mucosa.

As células epiteliais do corpo gástrico e antro secretam íons **$HCO_3^-$**. Embora a secreção de $HCO_3^-$ seja menor em comparação com a secreção de íons $H^+$, o $HCO_3^-$ desempenha um importante papel na defesa epitelial. Os íons $HCO_3^-$ são retidos no gel de muco, formando uma "camada inerte" em proximidade ao epitélio, onde o pH é de 7,0 em comparação com o pH de 1,0 a 3,0 no lúmen. A acetilcolina e o ácido intraluminal estimulam a secreção de $HCO_3^-$.

O **fator intrínseco** é uma glicoproteína secretada pelas células parietais, cuja presença é necessária para a absorção da vitamina $B_{12}$. A vitamina $B_{12}$ (cobalamina) não é sintetizada nas células dos mamíferos, e a única fonte provém da dieta: carne, peixes e laticínios, não sendo encontrada nos vegetais nem nas frutas. No estômago, o ácido e a pepsina liberam a vitamina $B_{12}$ das proteínas carreadoras dietéticas. O ambiente ácido propicia a ligação da vitamina $B_{12}$ à **haptocorrina** (fator R), uma glicoproteína produzida pelas glândulas salivares e pelas glândulas gástricas. O complexo vitamina $B_{12}$-haptocorrina penetra no duodeno, onde a haptocorrina é digerida por proteases pancreáticas. O fator intrínseco livre também penetra no duodeno e combina-se com a vitamina $B_{12}$ em um ambiente menos ácido do intestino delgado, formando um complexo resistente à degradação para transporte até o íleo. Receptores específicos presentes nas células epiteliais que revestem o íleo ligam-se ao complexo vitamina $B_{12}$-fator intrínseco, que é captado nas células por endocitose. O complexo absorvido dissocia-se no interior das células epiteliais, e, a seguir, a vitamina $B_{12}$ liga-se à transcobalamina II, uma proteína necessária para exocitose e transporte até o fígado. A destruição das células parietais por mecanismos auto-imunes acaba em deficiência de vitamina $B_{12}$ e **anemia perniciosa**, resultando em comprometimento da síntese das purinas e timinas, em que a vitamina $B_{12}$ é necessária. A única terapia confiável consiste em injeções intramusculares regulares de vitamina $B_{12}$.

## MOTILIDADE GÁSTRICA

### A. Padrões de Motilidade Gástrica

Em termos de motilidade, as regiões proximal e distal do estômago são distintas. O corpo gástrico é um reservatório para a digestão gástrica. Em cada deglutição, o estiramento do esôfago induz um reflexo vagovagal, que provoca relaxamento do corpo gástrico, preparando-se para receber o alimento, um fenômeno conhecido como **relaxamento receptivo**. Quando o alimento penetra no estômago, este se relaxa ainda mais para acomodar uma refeição de 1,5 $\ell$ sem qualquer aumento de sua pressão, um fenômeno conhecido como **acomodação**, que envolve reflexos vagovagais e entéricos locais. Por conseguinte, o estômago desempenha uma função de reservatório para o alimento ingerido. O antro gástrico é altamente muscular, e suas contrações servem para fragmentar o alimento em pedaços menores, facilitando, assim, a digestão. O esfíncter do piloro controla a velocidade com que as contrações do antro propelem o alimento parcialmente digerido ou **quimo** para o duodeno. Durante o jejum, o antro é relativamente quiescente, ocorrendo contrações fortes ocasionais a cada 75 a 90 min. Essas contrações intensas, de 5 a 10 min de duração, fazem parte de uma onda geral de contração que se alastra por toda a extensão do trato GI durante o jejum: o **complexo mioelétrico migratório**. A ingestão de alimento interrompe o complexo mioelétrico migratório, e o antro passa a contrair-se freqüentemente, em uma freqüência de três contrações por minuto. Essas ondas lentas de contração peristáltica originam-se das células intersticiais de Cajal espontaneamente ativas na zona marca-passo, na metade do corpo gástrico, e alastram-se em direção ao antro. Quando o potencial de membrana das células musculares despolariza, atingindo o limiar, ocorre uma descarga de potenciais de ação. As contrações ocorrem durante a fase de platô do potencial de ação. A gastrina e a acetilcolina estimulam a contração, aumentando a magnitude e a duração dos potenciais de ação.

### B. Esvaziamento Gástrico

Imediatamente após uma refeição, o estômago pode conter até 1 $\ell$ de material, que se esvazia lentamente para o intestino delgado. A regulação do esvaziamento gástrico ocorre por alterações na motilidade das partes proximal e distal do estômago, piloro e duodeno. O esvaziamento gástrico é produzido por um aumento do tônus (pressão intraluminal) na parte proximal do estômago, aumento na força das contrações do antro, abertura do piloro e inibição das contrações segmentares duodenais.

A velocidade de esvaziamento gástrico depende da composição química e física do quimo que penetra no duodeno, através da estimulação de vias tanto neurais quanto hormonais. O esvaziamento de sólidos e de líquidos ocorre em diferentes velocidades: o esvaziamento dos líquidos é rápido, enquanto o dos sólidos só ocorre depois de uma fase de latência. O ácido, a gordura e as soluções hiperosmolares que penetram no duodeno retardam o esvaziamento gástrico através da estimulação de mecanismos neuroniais e hormonais. Os neurônios sensoriais no duodeno, tanto vagais quanto espinhais, respondem a nutrientes, a íons $H^+$ e ao conteúdo hiperosmolar do quimo. Os nervos motores vagais diminuem as contrações antrais, contraem o piloro e diminuem a motilidade gástrica proximal. Isso resulta em inibição (retardo) do **esvaziamento gástrico por retroalimentação intestinal**. O principal mediador vagal que estimula a contração é a acetilcolina. O VIP e o óxido nítrico são mediadores neuroniais que inibem a contração. Muitos hormônios liberados por células endócrinas no intestino delgado foram implicados na inibição do esvaziamento gástrico por retroalimentação. A **secretina**, cuja liberação é estimulada pela presença de ácido, inibe as contrações antrais e estimula a contração do esfíncter do piloro para retardar o esvaziamento. A **colecistocinina**, cuja liberação é estimulada pela gordura, atua sobre receptores nos nervos sensoriais vagais, produzindo um reflexo vagovagal que diminui o esvaziamento gástrico.

A importância do controle da motilidade gástrica pelo sistema nervoso reflete-se na alta incidência da **síndrome do esvaziamento rápido** (náuseas, distensão, rubor e diarréia explosiva) que ocorrem em conseqüência de dismotilidade do estômago em alguns pacientes que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos, como gastrectomia parcial ou vagotomia não-seletiva.

## AUTO-AVALIAÇÃO

20. *Descreva os tipos celulares encontrados na mucosa do corpo e antro gástricos e indique os produtos de cada tipo.*
21. *Quais são as funções das partes proximal e distal do estômago?*
22. *Descreva a base iônica da secreção de HCl pelas células parietais gástricas.*
23. *Cite um neurotransmissor, um hormônio e um agente parácrino que estimulem a secreção de ácido pelas células parietais.*
24. *Cite um peptídio que inibe a secreção de ácido pelas células parietais.*
25. *Descreva os mecanismos das fases cefálica, gástrica e intestinal da secreção de ácido gástrico.*
26. *Cite dois tipos de fármacos com mecanismos distintos de ação, que podem ser utilizados no tratamento da hipersecreção de ácido gástrico.*
27. *Qual é a função da célula parietal na absorção de vitamina $B_{12}$?*
28. *Descreva dois processos pelos quais a mucosa gástrica é protegida do ácido no lúmen.*
29. *Quais são os padrões de motilidade no corpo e no antro gástricos?*
30. *Como a composição do bolo alimentar no lúmen do intestino delgado afeta a velocidade do esvaziamento gástrico?*

# VESÍCULA BILIAR

## Anatomia e histologia

A vesícula biliar é um receptáculo muscular com volume de cerca de 50 m$\ell$ em repouso, que se localiza na superfície inferior do fígado. A vesícula biliar está conectada ao sistema biliar hepático pelo ducto cístico, que leva ao ducto colédoco, cuja abertura na parte proximal do duodeno é controlada pelo esfíncter de Oddi. O ducto colédoco e o ducto pancreático unem-se habitualmente em um ponto proximal a esse esfíncter.

## Fisiologia

### A. Secreção Biliar

A bile, que é produzida pelo fígado, flui pelo ducto hepático e penetra na vesícula biliar através do ducto cístico. Na vesícula biliar, é armazenada até haver estimulação da contração, expelindo o conteúdo de volta no ducto colédoco através do ducto cístico e, através do esfíncter de Oddi, no duodeno. Os estímulos para a contração da vesícula biliar e o relaxamento do esfíncter de Oddi necessários para impulsionar o fluxo biliar incluem tanto hormônios quanto impulsos neurais. A presença de gordura no intestino estimula a secreção do hormônio CCK das células I. O CCK provoca contração da vesícula biliar e relaxamento do esfíncter de Oddi. Dependendo do tempo de permanência na vesícula biliar, a bile torna-se concentrada. A composição da bile é ainda modificada pela produção de mucina sob o controle de prostaglandinas e pela saturação do colesterol da bile controlada, em parte, por estrogênios. Os distúrbios mais proeminentes da vesícula biliar envolvem a formação de cálculos biliares (ver discussão adiante).

# INTESTINO DELGADO

## Anatomia e histologia

Podem ser distinguidas três regiões ao longo do intestino delgado de aproximadamente 5 m de comprimento. O esfíncter do piloro marca o início do **duodeno**, que é, em grande parte, retroperitonial e fixado em sua localização. Devido a esse esfíncter, o conteúdo gástrico normalmente penetra no duodeno em pequenos esguichos contendo diminutas partículas em suspensão. No duodeno, o conteúdo gástrico é misturado com as secreções do ducto colédoco e ducto pancreático. Depois do duodeno, o intestino delgado passa a ser móvel, estando suspenso na cavidade peritonial por um mesentério. Os dois quintos proximais são denominados **jejuno**. Os três terços distais constituem o **íleo**, que termina na valva ileocecal, no início do intestino grosso.

As numerosas **vilosidades** (projeções da mucosa de aproximadamente 1 mm de altura) (Fig. 13.13) constituem o aspecto estrutural macroscópico mais notável do intestino delgado. Cada vilosidade contém um único ramo terminal das árvores arterial, venosa e linfática, que permitem a transferência eficiente para o sistema circulatório das substâncias absorvidas do lúmen intestinal pelos **enterócitos** (células epiteliais da superfície). Ao microscópio, cada enterócito exibe numerosas microvilosidades, isto é, evaginações da membrana plasmática que aumentam ainda mais a área da superfície de absorção. As microvilosidades formam uma borda em escova voltada para o lúmen intestinal.

As criptas de Lieberkühn entre as vilosidades constituem os locais de proliferação celular. Uma célula-tronco multipotencial

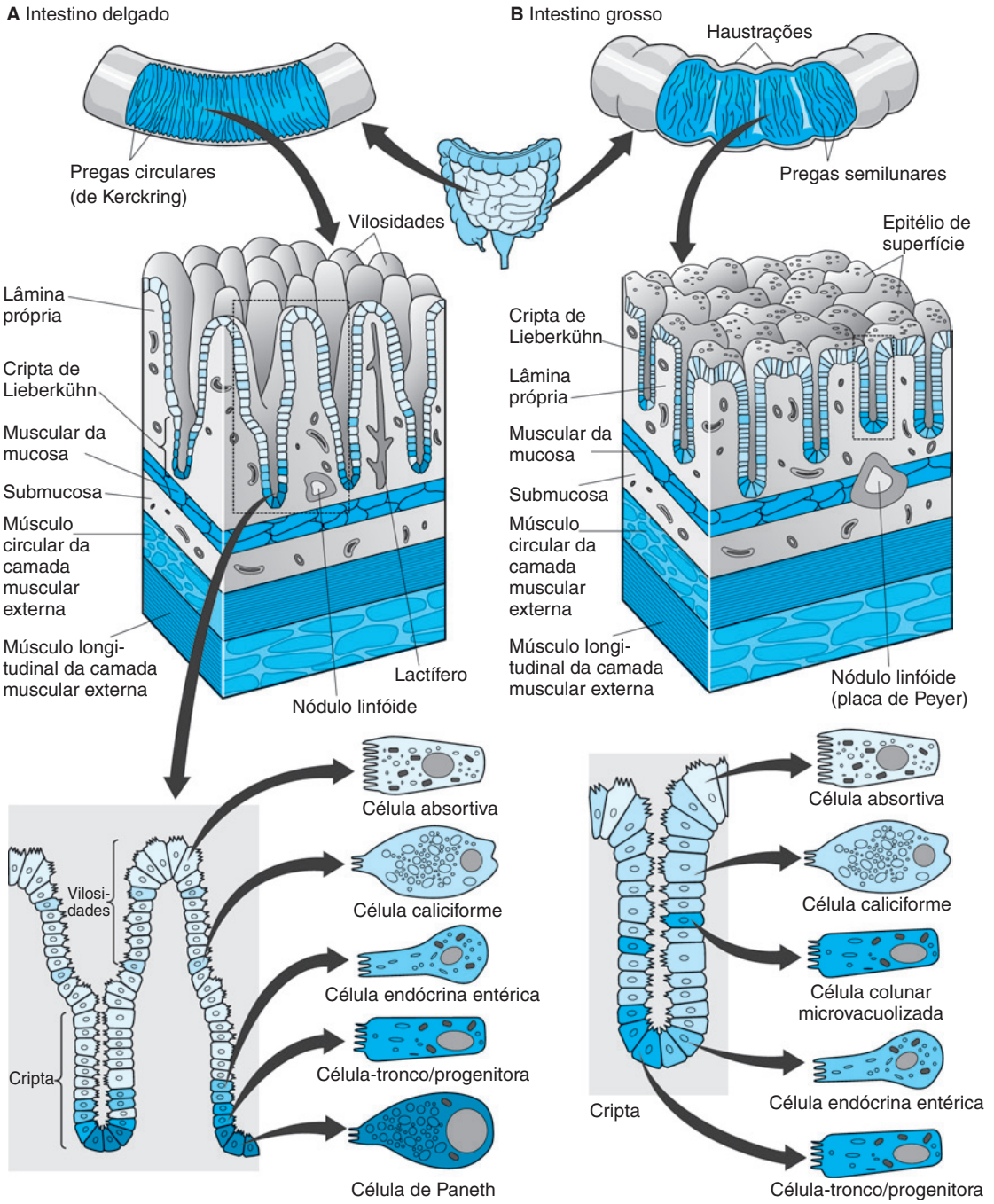



***Fig. 13.13*** **Anatomia e histologia do intestino delgado e do intestino grosso.** (Reproduzido, com autorização, de Boron WF, Boulpaep EL [editores]. *Medical Physiology*. Saunders, 2003.)

ainda não identificada nas criptas serve como progenitor dos quatro tipos de células maduras da vilosidade: os enterócitos; as células caliciformes, que secretam muco no lúmen GI; as células enteroendócrinas, que secretam hormônios na corrente sanguínea; e as células de Paneth, que produzem peptídios antimicrobianos e fatores de crescimento. Embora os outros tipos de células migrem pela vilosidade à medida que se diferenciam, com tempo de sobrevida médio de 4 a 6 dias, as células de Paneth permanecem nas criptas, onde ocorre secreção da maior parte do líquido e de eletrólitos no lúmen GI pelos enterócitos.

## Digestão e absorção no intestino delgado

O intestino delgado constitui o principal local de digestão e de absorção dos nutrientes. Por conseguinte, é apropriado rever todas as etapas da digestão no trato GI e, a seguir, considerar os mecanismos pelos quais esses nutrientes são absorvidos.

### A. Carboidratos

Os carboidratos, que estão principalmente presentes na dieta na forma de polissacarídios e dissacarídios, devem ser digeridos a monossacarídios para a sua absorção. As alfa-amilases nas

secreções salivares e pancreáticas clivam as ligações α-1,4 de glicose no interior de grandes polímeros de amido, produzindo fragmentos (di, tri e oligossacarídios). As oligossacaridases e as dissacaridases presentes na borda em escova dos enterócitos digerem pequenos fragmentos, produzindo os monossacarídios, glicose, galactose e frutose. A glicose e a galactose, juntamente com os íons $Na^+$, são absorvidas através da membrana apical dos enterócitos pelo mesmo transportador, o SGLT1. Ocorre também captação passiva de água, mantendo a osmolalidade em ambos os lados da membrana celular. A extrusão do $Na^+$ através da membrana basolateral pela $Na^+$-$K^+$ ATPase cria um gradiente eletroquímico de $Na^+$ que impulsiona a absorção da glicose e da galactose contra seus gradientes de concentração. A frutose é absorvida na célula por difusão facilitada através da membrana apical por um transportador diferente, o GLUT-5. Todas as três hexoses abandonam a célula por difusão facilitada através de um transportador comum, o GLUT2, localizado na membrana basolateral.

A **intolerância à lactose** constitui o problema mais comum da digestão dos carboidratos. Resulta principalmente da redução da atividade da lactase nos adultos. A lactase é normalmente expressa em altos níveis no jejuno de recém-nascidos e lactentes. Em muitas partes do mundo, os níveis de lactase diminuem gradualmente após o desmame. Entretanto, os níveis de lactase não diminuem significativamente na maioria das populações da Europa Ocidental. A atividade da lactase limita a velocidade de digestão da lactose na maioria dos adultos em outras regiões do mundo. Se houver deficiência de lactase, a lactose não-digerida não é absorvida. A lactose não-absorvida retém água no lúmen para manter a osmolalidade do quimo equivalente à do plasma. Essa retenção de líquido provoca dor abdominal (cólicas), náuseas e diarréia. A fermentação bacteriana da lactose na parte distal do intestino delgado e cólon exacerba ainda mais esses sintomas.

As **mutações no gene que codifica o SGLT1** comprometem a absorção de glicose e de lactose em alguns pacientes. Os indivíduos afetados desenvolvem diarréia quando consomem açúcares que normalmente são absorvidos pelo SGLT1, devido a defeitos na absorção de $Na^+$, de monossacarídios e de água. Em contraste, a frutose, que é absorvida pelo GLUT-5, não provoca diarréia.

## B. Proteínas

As proteínas que chegam ao intestino provêm da dieta, bem como das células descamadas da mucosa. A digestão das proteínas começa no estômago pela ação da pepsina; entretanto, a maior parte da digestão das proteínas ocorre no lúmen do duodeno e do jejuno pela ação de proteases pancreáticas (**tripsina, quimiotripsina, carboxipeptidases**), produzindo pequenos oligopeptídios e aminoácidos livres. As peptidases sobre a superfície das células epiteliais intestinais são necessárias para a digestão de oligopeptídios maiores, liberando peptídios menores e aminoácidos adicionais. Os dipeptídios e tripeptídios são absorvidos nos enterócitos por co-transporte ativo secundário com íons $H^+$ pelo co-transportador de oligopeptídios, PepT1. Os íons $H^+$ no lúmen são supridos por um transportador de $Na^+$-$K^+$ na membrana apical. A captação de aminoácidos a partir do lúmen ocorre através de vários transportadores diferentes. Cada transportador é específico para vários grupos de cadeias laterais: ácido, básico, neutro e imino. A captação da maioria dos aminoácidos nos enterócitos está acoplada a um co-transporte com íons $Na^+$, que é impulsionado pela $Na^+$-$K^+$ ATPase na membrana basolateral. Os dipeptídios e tripeptídios absorvidos são hidrolisados a aminoácidos no interior dos enterócitos por peptidases citosólicas independentes. Os aminoácidos abandonam a célula através da membrana basolateral por intermédio de transportadores de aminoácidos independentes de cátions. Os lactentes podem absorver as proteínas por endocitose, proporcionando um mecanismo de transferência de imunoglobulinas e, portanto, de imunidade passiva da mãe para o filho.

## C. Lipídios

Os triglicerídios constituem cerca de 90% dos lipídios da dieta; o colesterol, os fosfolipídios, os esfingolipídios, os ácidos graxos e as vitaminas lipossolúveis respondem pelo equilíbrio. Os lipídios da dieta são inicialmente emulsificados por digestão mecânica (mastigação, contrações antrais, segmentação), produzindo minúsculas gotículas que estão suspensas em meio aquoso. A digestão dos lipídios começa no estômago pela ação combinada da **lipase lingual** deglutida das glândulas salivares e da lipase gástrica secretada pelas células principais das glândulas gástricas no fundo. Essas lipases convertem os triglicerídios em ácidos graxos e diglicerídios. A digestão dos lipídios ocorre, em sua maior parte, no duodeno e no jejuno. Os lipídios no lúmen formam micelas em conseqüência das propriedades emulsificantes dos ácidos biliares, fosfolipídios e das contrações de mistura do estômago e do intestino. A enzima mais importante na digestão dos lipídios é a **lipase pancreática**. A lipase é secretada como enzima ativa, porém a sua atividade total requer um pH alcalino e a sua ligação a um co-fator, denominado **colipase**. A pró-colipase também é secretada no suco pancreático e é convertida em colipase pela tripsina no lúmen intestinal. A lipase só é ativa na interface óleo-água das gotículas de triglicerídios. A colipase promove a ligação da lipase à superfície das micelas e, portanto, facilita a digestão. A lipase cliva as ligações éster dos ácidos graxos nas posições 1 e 3 do arcabouço de glicerol dos triglicerídios, liberando ácidos graxos livres e um 2-monoglicerídio.

A principal barreira à absorção dos lipídios é constituída pela camada inerte existente sobre a superfície dos enterócitos, que não se mistura facilmente com a massa de líquido no lúmen intestinal, devido à superfície altamente convoluta do epitélio. Os ácidos graxos de cadeia curta e de cadeia média, que são hidrossolúveis, e os ácidos graxos de cadeia longa, os monoglicerídios, os lisofosfolipídios e o colesterol nas micelas difundem-se através da camada inerte até a superfície dos enterócitos. A secreção de prótons cria um microambiente ácido na superfície dos enterócitos e promove a protonação dos ácidos graxos. Os ácidos graxos protonados, os monoglicerídios, os lisofosfolipídios e o colesterol abandonam as micelas. Como não têm carga (protonados) e, portanto, como são lipossolúveis, difundem-se facilmente na célula. Os ácidos graxos com < 10 átomos de carbono de comprimento podem atravessar as células e penetrar diretamente no sangue circulante. A captação de ácidos graxos de cadeia longa (e de alguns fosfolipídios) parece ser mediada por uma proteína transportadora especializada de ácidos graxos (**proteína de ligação de ácidos graxos** de membrana das microvilosidades). No interior do enterócito, os ácidos graxos de cadeia longa ligam-se a proteínas de ligação de ácidos graxos, que transportam os ácidos graxos de cadeia longa recém-absorvidos até o retículo endoplasmático agranular para reorganização em triglicerídios com 2-monoglicerídios absorvidos. Os triglicerídios, os ésteres de colesterol e os fosfolipídios são combinados com proteínas específicas no aparelho de

Golgi dos enterócitos e acondicionados em **quilomícrons**, que são exportados a partir da membrana basolateral da célula. Os quilomícrons penetram no sistema linfático através dos grandes canais intra-endoteliais e, subseqüentemente, passam para a corrente sanguínea. Durante a sua circulação relativamente breve, são parcialmente lipolizados por lipases de superfície celular e adquirem mais componentes protéicos. O fígado constitui o principal destino dos remanescentes de quilomícrons. É interessante observar que os quilomícrons servem como transportadores primários de vitaminas lipossolúveis na circulação.

## D. Líquidos e Eletrólitos

O intestino delgado constitui o principal local de absorção da água. A água entra e sai do lúmen do intestino para manter o seu conteúdo isosmótico com o plasma. O transporte de água em ambas as direções é, portanto, passivo, sendo secundário e proporcional ao movimento de íons (particularmente íons $Na^+$ e $Cl^-$) e dos nutrientes. No intestino delgado, a absorção de água é maior nas células epiteliais maduras nos ápices das vilosidades. A secreção de água é maior nas células imaturas, nas criptas das vilosidades. A passagem de água (e de íons) ocorre, em sua maior parte, por transporte transcelular através das aquaporinas, uma família de canais de água. Ocorre também algum transporte paracelular de água e de íons. As células epiteliais que revestem o trato GI estão interconectadas por junções íntimas. As junções são um tanto permeáveis, permitindo o movimento de alguma água e pequenos íons entre o lúmen e a mucosa por transporte paracelular. A resistência das junções íntimas constitui um importante determinante do grau relativo de transporte transcelular, e essa resistência varia em toda a extensão do intestino. As junções íntimas são mais permeáveis no duodeno e no jejuno, tornando-se progressivamente menos permeáveis (mais íntimas) no íleo e no cólon. Os íons maiores e solutos orgânicos têm o seu movimento mais restrito através das junções firmes.

O jejuno constitui o principal local de absorção de íons $Na^+$. A absorção de $Na^+$ é principalmente transcelular, através de **co-transporte** com nutrientes (açúcares, aminoácidos) ou através da **troca de $Na^+$-$K^+$**. Existe também uma **absorção paralela de $Na^+$ e $Cl^-$** por via paracelular. Os íons $HCO_3^-$ são secretados na parte proximal do duodeno; entretanto, no jejuno, o $HCO_3^-$ e os íons $Cl^-$ são absorvidos em grandes quantidades. No íleo, o $HCO_3^-$ é secretado, enquanto o $Cl^-$ é absorvido. A absorção de íons $K^+$ do lúmen do intestino delgado ocorre principalmente por transporte paracelular passivo. O transportador de glicose acoplado ao $Na^+$ (SGLT1) na membrana apical do intestino delgado capta dois íons $Na^+$ com cada molécula de glicose. Essa propriedade é essencial para o desenvolvimento de soluções de reidratação orais terapêuticas eficazes contendo glicose, $Na^+$, $Cl^-$ e $HCO_3^-$ para aumentar a captação de água e de eletrólitos durante a diarréia grave (p. ex., cólera).

A absorção de eletrólitos e de água é regulada por hormônios e por neurotransmissores. Por exemplo, a angiotensina II e a aldosterona, que são produzidas e liberadas durante a desidratação, promovem a absorção de NaCl no intestino.

### Secreção no intestino delgado

As células das criptas de Lieberkühn constituem importantes locais de secreção de eletrólitos e de água. A $Na^+$-$K^+$ ATPase na membrana basolateral das células epiteliais cria os gradientes eletroquímicos para o transporte ativo secundário e a difusão de outros íons. A captação de íons $Na^+$, $Cl^-$ e $K^+$ no interior da célula é mediada por um transportador de Na-K-2$Cl^-$ na membrana basolateral (Fig. 13.14). Este é um exemplo de transporte

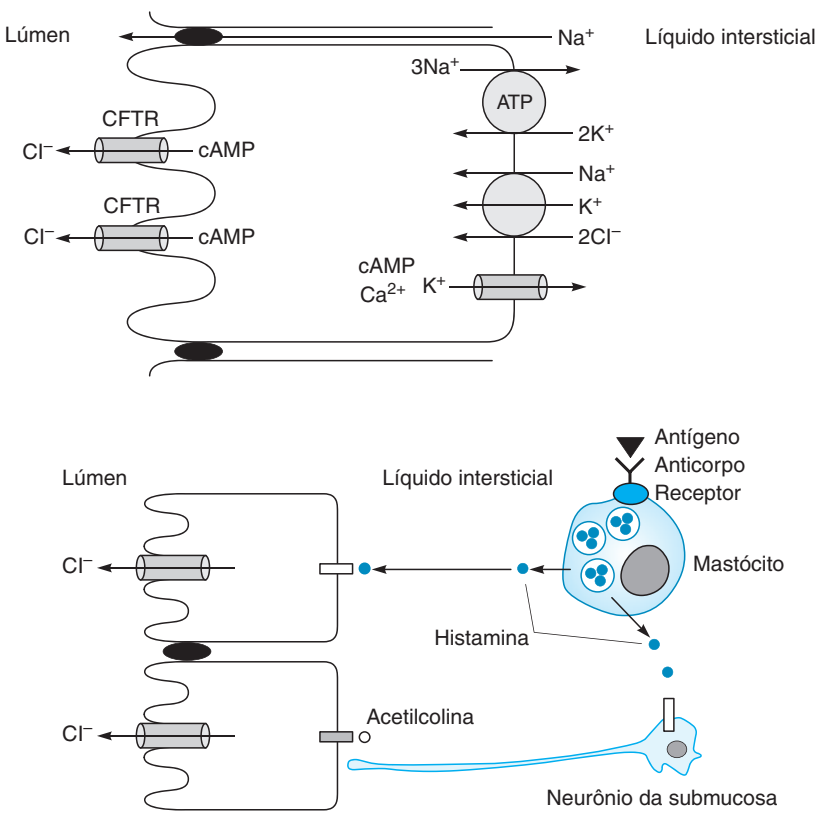



*Fig. 13.14* Mecanismos de secreção hidreletrolítica pelas células epiteliais das criptas intestinais. **Em cima:** base iônica da secreção de íons $Cl^-$ e $Na^+$. **Embaixo:** regulação da secreção hidreletrolítica por neurônios da submucosa e mastócitos da lâmina própria. Os mastócitos ativados liberam histamina, que atua diretamente sobre as células epiteliais, ou que atua sobre os neurônios da submucosa, estimulando a liberação de acetilcolina, que, a seguir, atua sobre as células epiteliais.

ativo secundário: com a entrada de íons $Na^+$, um gradiente eletroquímico impulsiona a captação de íons $K^+$ e $Cl^-$ contra gradientes eletroquímicos. Os íons $K^+$ em excesso abandonam a célula através de canais de $K^+$ basolaterais, que podem ser regulados pelo $Ca^{2+}$ e cAMP. Os íons $Cl^-$ difundem-se através da membrana apical dos enterócitos e para o lúmen intestinal através de um canal de $Cl^-$, que é regulado pelo cAMP. Essa secreção eletrogênica de íons $Cl^-$ fornece uma pequena carga negativa para o lúmen em relação ao líquido intersticial, o que impulsiona a secreção de íons $Na^+$ por uma via paracelular. A água segue por vias transcelular e paracelular para manter a isosmolalidade com o plasma. Por conseguinte, o resultado final consiste na secreção de NaCl e de água.

A secreção hidreletrolítica carrega os produtos bacterianos e as toxinas da superfície do epitélio e, portanto, desempenha um papel na defesa da mucosa. Numerosas substâncias, denominadas **secretagogos**, estimulam a secreção hidreletrolítica tanto na saúde quanto na doença (Fig. 13.14). Os **secretagogos neurotransmissores** do plexo submucoso incluem o VIP e a acetilcolina. Os **secretagogos parácrinos** incluem a bradicinina, a serotonina e os produtos das células imunes, como a histamina e as prostaglandinas. Alguns produtos das células imunes estimulam indiretamente a secreção através de uma ação sobre os neurônios da submucosa, induzindo a liberação de acetilcolina ou de VIP, que então atuam sobre os enterócitos, estimulando a secreção. Os **secretagogos luminais** incluem as toxinas bacterianas. A toxina da **cólera** modifica as proteínas G e, dessa maneira, ativa permanentemente a adenililciclase e aumenta os níveis intracelulares de cAMP. A acentuada ativação dos canais de $Cl^-$ apicais das células da cripta resulta em secreção maciça de íons $Cl^-$ e, em conseqüência, de água e de íons $Na^+$. Os pacientes com cólera podem excretar 20 $\ell$ de diarréia por dia, resultando em rápida desidratação e morte. Um tratamento eficaz e de baixo custo consiste em reidratação oral com soluções contendo glicose. A glicose impulsiona o co-transportador de sódio-glicose, que transporta ambas as moléculas para os enterócitos e, com elas, cloreto e água, contrabalançando, assim, a perda de líquido mediada pela toxina bacteriana. Como esses co-transportadores estão ausentes no cólon, sua capacidade absortiva máxima (5 $\ell$/dia) é consideravelmente menor que a do intestino delgado (12 $\ell$/dia).

Um tipo de canal de íons $Cl^-$ na membrana apical é codificado pelo gene da fibrose cística e é denominado **regulador de condutância da fibrose cística** ou **CFTR**. O CFTR é expresso em muitas células epiteliais por todo o corpo. A ocorrência de mutações no canal resulta em dobramento incorreto e degradação prematura da proteína do canal. Observa-se uma diminuição na secreção de íons $Cl^-$ e, em conseqüência, de íons $Na^+$ e de água. Nas vias respiratórias, o defeito resulta na produção de secreções espessas, que comprometem a ventilação.

## Motilidade do intestino delgado

### A. Atividade Elétrica do Músculo do Intestino Delgado

No duodeno humano, as ondas lentas ocorrem em uma freqüência de 11 a 13/min. Essa freqüência declina para o íleo. As ondas lentas podem ou não estar associadas a potenciais de ação. No intestino, elas não produzem contrações isoladamente. Entretanto, quando ocorre descarga de potenciais de ação, estes dão origem a contrações fortes, porém altamente localizadas, cuja magnitude depende da freqüência dos potenciais de ação. As ondas lentas são totalmente intrínsecas: são geradas dentro do intestino e dependem, provavelmente, dos potenciais de membrana instáveis das células intersticiais de Cajal. A freqüência de descarga dos potenciais de ação depende da excitabilidade das células musculares, que é influenciada por hormônios circulantes, por nervos extrínsecos e pelo sistema nervoso entérico.

### B. Atividade Mecânica do Músculo do Intestino Delgado

Durante os períodos de jejum, o intestino encontra-se em um estado quiescente. Entretanto, a cada 90 a 120 min, ocorrem surtos de potenciais de ação no músculo, que induzem ondas de contração de cerca de 5 min de duração. Esses **complexos mioelétricos migratórios** levam 90 min para atravessar o intestino delgado. Quando o complexo mioelétrico migratório atinge o íleo, outro começa no estômago. Essas ondas de contração propelem o conteúdo do intestino delgado adiante, atuando como um "faxineiro" para manter o lúmen relativamente limpo e, desse modo, minimizar a proliferação bacteriana (Fig. 13.15). O complexo mioelétrico migratório está associado a níveis cíclicos de **motilina**, um hormônio peptídico de 22 aminoácidos, secretado por células endócrinas no duodeno. A motilina pode atuar sobre o sistema nervoso entérico, regulando o complexo mioelétrico migratório. Sua liberação parece estar sob controle neural, embora o conteúdo luminal também possa estimular a liberação de motilina. O efeito da motilina consiste em estimular a contração do músculo liso gástrico e intestinal durante o período interdigestivo, entre as refeições.

Durante a alimentação, os complexos mioelétricos migratórios cessam, provavelmente devido à ação do vago e de hormônios intestinais, como a gastrina e a colecistocinina (Fig. 13.15). Os complexos mioelétricos migratórios são substituídos por **contrações fásicas**, que são de breve duração (poucos segundos em cada local) e restritas a curtos segmentos do intestino (alguns centímetros). As contrações fásicas servem para misturar e propelir o alimento através do intestino delgado. As **contrações segmentadas rítmicas** são as que proporcionam a principal atividade de mistura local no intestino delgado. Nesse processo, ocorre contração de um curto segmento do intestino, enquanto os segmentos adjacentes estão relaxados. A seguir, o segmento contraído sofre relaxamento, enquanto os segmentos previamente relaxados passam a se contrair. À medida que essas contrações se alternam, o quimo é forçado em ambas as direções, misturado com as secreções celulares e exposto às células que revestem o lúmen. As ondas curtas de **peristaltismo** propelem distalmente o quimo, misturando-o em segmentos sucessivos e propelindo-o pelo intestino.

### C. Reflexo Peristáltico

A estimulação química ou mecânica localizada do intestino delgado resulta em uma contração no lado oral do estímulo e em um relaxamento no lado anal. Essas respostas são controladas pelo sistema nervoso entérico. Os neurônios sensoriais que respondem a substâncias químicas (p. ex., ácidos) ou a estímulos mecânicos (estimulação da mucosa ou estiramento do músculo com o bolo alimentar) ativam interneurônios ascendentes excitatórios que, a seguir, inervam neurônios motores excitatórios (Fig. 13.16). Esses neurônios liberam os neurotransmissores excitatórios, a acetilcolina e o neuropeptídio substância P, que ativa receptores nas células musculares circulares, desenca-

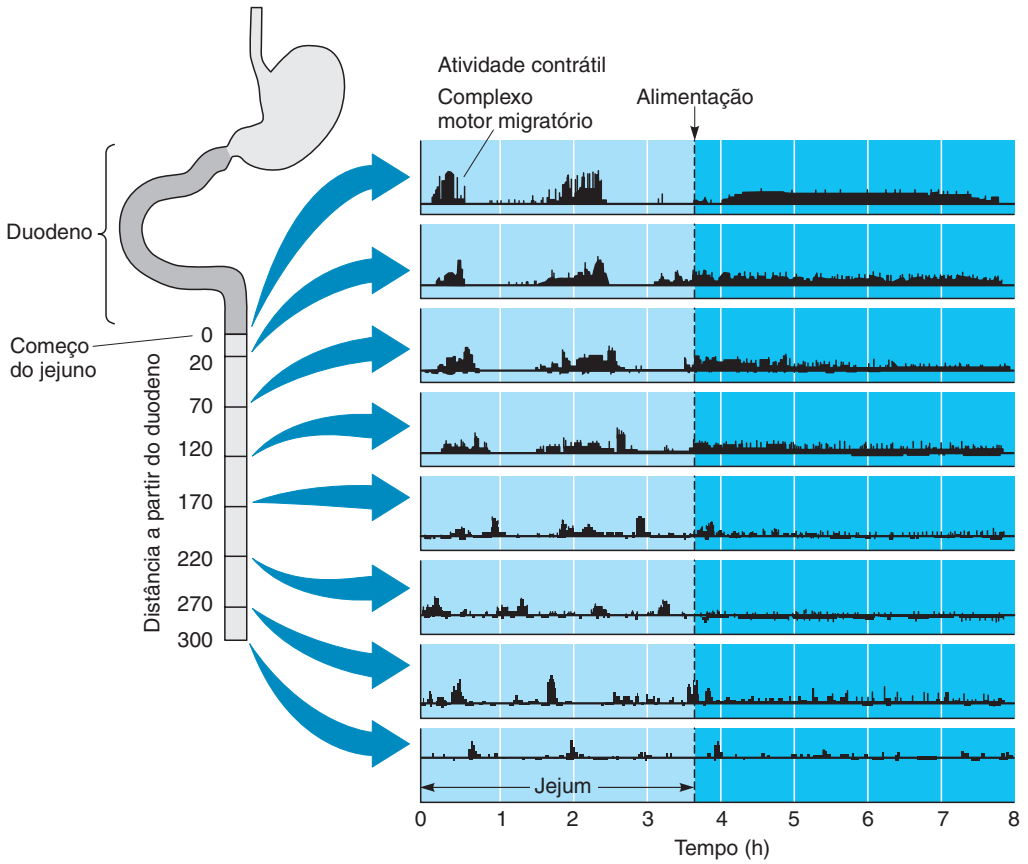



***Fig. 13.15*** Atividade mecânica do intestino delgado durante o jejum e após a ingestão de alimento. Os registros são pressões intraluminais medidas nas regiões indicadas do intestino de um cão consciente. Os complexos mioelétricos migratórios no estado em jejum são interrompidos pela ingestão de alimento, que induz a ocorrência de segmentação e contrações peristálticas. (Reproduzido, com autorização, de Boron WF, Boulpaep EL [editores]. *Medical Physiology*. Saunders, 2003.)

deando a contração. Os neurônios sensoriais também excitam interneurônios descendentes, que inervam neurônios motores inibitórios. Por sua vez, esses neurônios liberam neurotransmissores inibitórios, VIP e óxido nítrico, que relaxam o músculo circular.

Os **opiáceos**, como a morfina, que são altamente efetivos no alívio da dor crônica (p. ex., dor causada por câncer), têm o efeito colateral prejudicial de inibir a motilidade do intestino delgado. Os opióides atuam sobre os nervos entéricos, inibindo a secreção de neurotransmissores excitatórios e, conseqüentemente, o peristaltismo. A inibição da motilidade retarda o trânsito intestinal, permitindo uma absorção mais completa, de modo que o volume que chega ao cólon encontra-se diminuído, resultando em prisão de ventre.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**31.** *Descreva o reflexo hormonal através do qual a gordura no intestino estimula a secreção de bile.*

**32.** *Descreva o mecanismo pelo qual a glicose é absorvida através das membranas apical e basolateral do enterócito.*

**33.** *Qual é o mecanismo de absorção dos tripeptídios através da célula epitelial intestinal?*

**34.** *Qual é o papel da bile na absorção dos lipídios no intestino?*

**35.** *Cite três mecanismos gerais de absorção de íons $Na^+$ no intestino delgado.*

**36.** *Descreva os mecanismos de secreção hidreletrolítica nas criptas de Lieberkühn.*

**37.** *Cite dois neurotransmissores que são secretagogos.*

**38.** *Como certas toxinas bacterianas estimulam a secreção hidreletrolítica nas criptas de Lieberkühn?*

**39.** *Descreva o padrão de motilidade intestinal durante o jejum e após a ingestão de alimento.*

**40.** *Cite um hormônio que mantém o padrão de motilidade em jejum e outro que induz o padrão de motilidade pós-prandial no intestino delgado.*

**41.** *Cite os neurotransmissores que medeiam os ramos ascendente e descendente do reflexo peristáltico.*

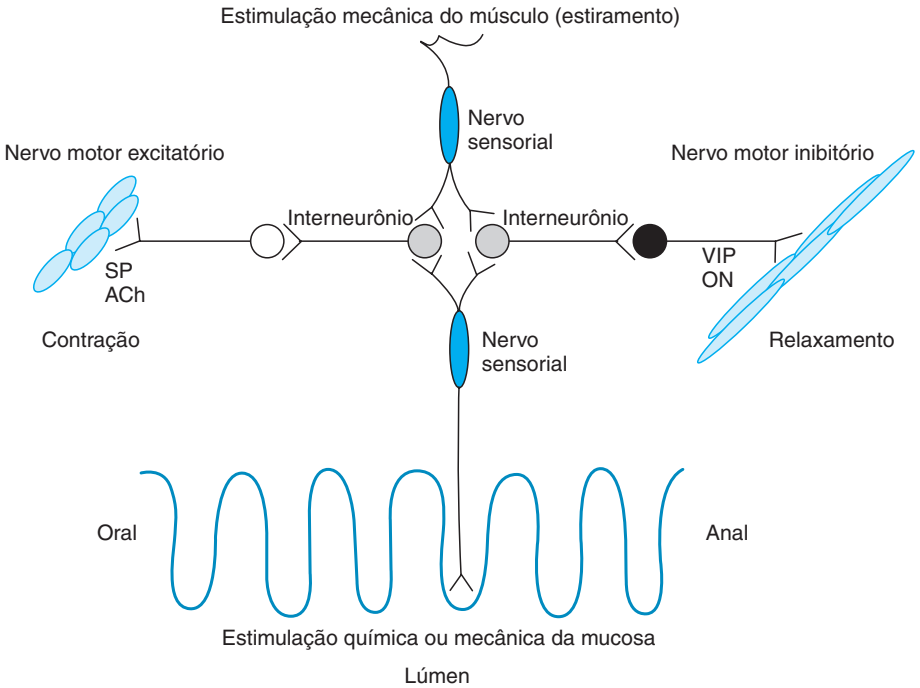



***Fig. 13.16*** Reflexo peristáltico do intestino delgado. Os nervos sensoriais entéricos detectam a estimulação química ou mecânica da mucosa ou o estiramento da camada muscular. Os sinais são transmitidos na direção oral ou anal por interneurônios. Os nervos motores excitatórios liberam acetilcolina (ACh) e substância P (SP), que causam contração muscular no lado oral do estímulo. Os nervos motores inibitórios liberam o peptídio intestinal vasoativo (VIP) e óxido nítrico (ON), que causam relaxamento muscular no lado anal do estímulo.

# CÓLON

## Anatomia e histologia

O cólon no adulto mede de 1,5 a 1,8 m de comprimento. Seus vários segmentos (ceco; cólon ascendente, transverso, descendente e sigmóide) estão envolvidos na absorção de água e eletrólitos, na secreção de muco e na formação, propulsão e armazenamento do material não-absorvido (fezes). O cólon também é a residência da flora microbiana intestinal.

A superfície do cólon é constituída por um epitélio colunar sem vilosidades e com algumas pregas, exceto na porção distal do reto (Fig. 13.13). O epitélio possui algumas microvilosidades irregulares e curtas. Numerosas glândulas profundas contêm células caliciformes, células endócrinas e células absortivas.

## Digestão e absorção no cólon

A digestão no cólon ocorre em conseqüência da ação da flora colônica. Os ácidos graxos de cadeia curta liberados pela ação microbiana sobre a fibra dietética constituem uma importante fonte de energia para o cólon. Mais importante ainda, esses ácidos graxos de cadeia curta promovem a sobrevida do epitélio colônico sadio, enquanto induzem apoptose (morte celular programada) nas células epiteliais que estão progredindo para a transformação maligna.

A absorção hidreletrolítica foi bem estudada e constitui uma importante função do cólon. Podem ser absorvidos até 5 $\ell$ de água por dia através do epitélio colônico. Além disso, o epitélio do cólon também pode captar sódio contra um considerável gradiente de concentração. A aldosterona, um hormônio envolvido na homeostasia hidreletrolítica, aumenta a condutância do sódio do cólon em resposta à depleção de volume, desempenhando, assim, um importante papel na manutenção do equilíbrio hidreletrolítico.

## Secreção do cólon

O principal produto secretor do cólon é a mucina, um complexo conjugado de glicoproteína que desempenha funções de lubrificação e, talvez, de proteção.

## Motilidade do cólon

Ao contrário do estômago e do intestino delgado, o cólon é raramente inativo, embora a sua atividade seja menos facilmente caracterizada que a do estômago, que possui o padrão conhecido como relaxamento receptivo, ou a do intestino delgado, que exibe o padrão conhecido como complexo motor migratório e ação segmentar. Entretanto, são observados alguns padrões, como o reflexo gastrocólico (peristaltismo de massa colônico após uma refeição). Os distúrbios de motilidade do cólon são complicações comuns de neuropatia autônoma em pacientes com diabetes melito e podem levar a queixas GI graves.

A continência requer a contração do músculo puborretal e do esfíncter do ânus. A defecação envolve o relaxamento do músculo puborretal por nervos parassimpáticos sacrais, resultando em retesamento do ângulo anorretal. A distensão do reto resulta em relaxamento reflexo dos esfíncteres interno e externo mediado pelo simpático.

## AUTO-AVALIAÇÃO

*42. Como a motilidade do cólon difere daquela do intestino delgado?*

*43. Qual é o principal produto secretor do cólon?*

*44. Qual é o volume de água capaz de ser absorvido diariamente pelo cólon?*

# DISTÚRBIOS GI: CONSIDERAÇÕES GERAIS

## DISTÚRBIOS DA MOTILIDADE

Os distúrbios da motilidade afetam todas as principais regiões do trato GI. Como a motilidade do trato GI constitui o resultado complexo da contração do músculo liso sob controle neural e hormonal, podem ocorrer anormalidades da motilidade do trato GI em conseqüência de lesão do músculo liso GI ou dos mecanismos neurais e hormonais envolvidos no seu controle ou ambos. Um exemplo de lesão muscular que leva a uma motilidade anormal é observado na estenose esofágica em decorrência da ingestão de cáustico ou de refluxo ácido. Ocorre controle neural anormal da motilidade na acalasia esofágica. Tipicamente, os distúrbios de motilidade do esôfago caracterizam-se por disfagia e odinofagia. A doença de Hirschsprung, em que a perda de neurônios mioentéricos no cólon inibe a motilidade, fornece um exemplo de defeito neural que afeta a motilidade.

Os distúrbios de motilidade do estômago incluem a gastroparesia, uma complicação do diabetes melito, e a dismotilidade em conseqüência de cirurgia gástrica, seja ressecção de parte do estômago ou **vagotomia**. A vagotomia consiste na transecção cirúrgica dos troncos do nervo vago, que impede a secreção de ácido estimulada pelo vago e a regulação da motilidade gástrica. Antes da disponibilidade de antagonistas dos receptores $H_2$ de histamina e dos inibidores da bomba de prótons, a vagotomia seletiva do estômago era utilizada como tratamento para a hipersecreção de ácido gástrico. A vagotomia ainda é algumas vezes efetuada como tratamento para a síndrome de Zollinger-Ellison (*i. e.*, hipersecreção de ácido e doença ulcerosa péptica grave causadas por tumor secretor de gastrina).

Os sinais e sintomas dos distúrbios de motilidade no estômago dependem da etiologia. Como a vagotomia secciona as fibras que influenciam o sistema nervoso entérico, bem como as fibras que influenciam a secreção de ácido, uma complicação clássica da vagotomia consiste em distúrbio da motilidade gástrica. Esse distúrbio pode manifestar-se, clinicamente, como obstrução pilórica parcial ou na forma de esvaziamento demasiado rápido do conteúdo gástrico para o duodeno, com conseqüente desvio de líquido e sintomas vasomotores (**"síndrome pós-gastrectomia"**). Todavia, algumas vezes, os pacientes podem desenvolver sintomas de distensão gástrica, náuseas, saciedade precoce e vômitos, sugerindo obstrução pilórica parcial. Para aliviar estes últimos sintomas, efetua-se uma **piloroplastia** (incisão das fibras do esfíncter do piloro) para tornar o esfíncter menos competente, de modo que o alimento possa passar com mais facilidade para o duodeno. A neuropatia intrínseca (p. ex., no diabetes melito) resulta em esvaziamento gástrico tardio, náuseas, vômitos e prisão de ventre, em lugar da síndrome de esvaziamento rápido clássica. A base fisiopatológica dessas diferenças não é conhecida.

No intestino delgado e no cólon, ocorre distúrbio da motilidade na **síndrome do intestino irritável**. Essa síndrome caracteriza-se por episódios recorrentes de dor abdominal, distensão e diarréia, alternando com prisão de ventre, na ausência de doença orgânica ou anormalidades estruturais detectáveis.

## DISTÚRBIOS DA SECREÇÃO

Os distúrbios clinicamente reconhecidos da secreção envolvem a produção de ácido, de fator intrínseco, ou de muco, pelo estômago; de enzimas digestivas e bicarbonato, pelo pâncreas; de bile, pelo fígado; e de água e eletrólitos, pelo intestino delgado, em resposta a secretagogos.

O aumento da secreção de ácido gástrico ou a redução da defesa da mucosa podem predispor ao desenvolvimento de **úlceras pépticas**. Essas úlceras consistem em regiões distintas de erosão através da mucosa, circundadas por tecido aparentemente normal. Pode ocorrer lesão induzida por ácido na forma de úlcera no estômago (**úlcera gástrica**) ou na primeira parte do intestino delgado (**úlcera duodenal**). A lesão induzida por ácido também pode ocorrer na forma de inflamação mais difusa e menos claramente demarcada ao longo do trato GI, desde a parte inferior do esôfago até o duodeno. Parece que o aumento de secreção ácida é relativamente mais importante no desenvolvimento da úlcera duodenal, enquanto a redução das defesas da mucosa (p. ex., devido a uma diminuição da secreção de muco em alguns casos) constitui um fator mais crucial no desenvolvimento da úlcera gástrica. Os distúrbios da secreção que envolvem o fígado e o pâncreas são discutidos nos Caps. 14 e 15. A diarréia, que constitui o principal distúrbio secretor do intestino delgado, é discutida adiante.

## DISTÚRBIOS DA DIGESTÃO E DA ABSORÇÃO

Podem ocorrer distúrbios fisiologicamente significativos da digestão e da absorção ao longo de todo o trato GI. Com efeito, a eficiência da terapia com nitroglicerina sublingual em pacientes com angina constitui um verdadeiro atestado da eficácia da absorção sublingual. Entretanto, os distúrbios clinicamente proeminentes da digestão e da absorção restringem-se ao intestino delgado e cólon e seus órgãos acessórios (pâncreas e fígado), cujas secreções (enzimas digestivas, bicarbonato e bile) são necessárias para a digestão e a absorção no intestino delgado.

## MANIFESTAÇÕES GI DE DOENÇA SISTÊMICA

Uma ampla variedade de afecções sistêmicas e doenças pode provocar sinais e sintomas no trato GI. Nesse grupo estão incluídos distúrbios endócrinos, que alteram o controle das funções do trato GI ou que predispõem à pancreatite ou à doença ulcerosa péptica; complicações do diabetes melito, incluindo neuropatia autônoma e cetoacidose; gravidez; distúrbios por deficiência, incluindo deficiência de zinco, de niacina e de ferro; e síndromes neoplásicas, reumatológicas e outras síndromes (Quadro 13.4).

***Quadro 13.4*** Manifestações GI de doenças sistêmicas e seus mecanismos fisiopatológicos[1]

| Doença ou afecção | Manifestações GI comumente associadas | Mecanismo |
|---|---|---|
| **Doença da tireóide** | | |
| Tireoidite auto-imune | Acloridria e anemia perniciosa | Destruição auto-imune das células parietais |
| Hipotireoidismo | Refluxo esofágico | Disfunção do esfíncter esofágico inferior |
| | Bezoar | Dismotilidade gástrica |
| | Prisão de ventre | Dismotilidade intestinal |
| | Má absorção | Atrofia das vilosidades e insuficiência pancreática |
| Hipertireoidismo | Diarréia e perda de peso | Hipermotilidade intestinal com trânsito rápido e má absorção |
| **Doença da supra-renal** | | |
| Insuficiência supra-renal | Dor abdominal | Desconhecido |
| | Diarréia | Má absorção em decorrência da perda do efeito trófico dos corticosteróides sobre a borda em escova dos enterócitos |
| **Doença das paratireóides** | | |
| Hiperparatireoidismo primário | Náuseas e vômitos | Alteração induzida por hipercalcemia na transdução de sinais, resultando em atonia e dismotilidade gástricas |
| | Pancreatite | Ativação prematura das enzimas pancreáticas induzida por hipercalcemia |
| | Doença ácido-péptica | Aumento da secreção de ácido induzido por hipercalcemia |
| **Diabetes melito** | Disfunção esofágica, gástrica, do intestino delgado, do intestino grosso e do reto | Neuropatia autônoma |
| | Náuseas, vômitos, dor abdominal | Cetoacidose com atonia gástrica |
| **Gravidez** | Refluxo esofágico; náuseas e vômitos, hematêmese; prisão de ventre e hemorróidas | Efeitos de pressão do útero grávido sobre o esfíncter esofágico inferior, o esvaziamento gástrico, o tempo de trânsito intestinal e o retorno venoso |
| **Estados de deficiência** | | |
| Zinco, niacina | Síndrome de má absorção | Alteração da borda em escova dos enterócitos |
| **Câncer** | Dor, febre, sangramento, ascite, obstrução, perfuração | Metástases (mais comumente de câncer de mama, melanoma, carcinoma broncogênico do pulmão) |
| | Síndromes paraneoplásicas e hipercalcemia | Peptídios produzidos por tumores |
| **Afecções hematológicas** | | |
| Distúrbios hemorrágicos | Hematoma intramural | Hemorragia |
| Estados hipercoaguláveis | Infarto intestinal | Isquemia intestinal |
| Disproteinemias | Hemorragia, obstrução, amiloidose | Infiltração |
| **Distúrbios reumatológicos** | | |
| Esclerodermia | Disfagia, refluxo esofágico, obstrução, sangramento, perfuração, pseudo-obstrução, pancreatite, má absorção | Inflamação, vasculite, obliteração vascular, atrofia das vilosidades |
| Lúpus eritematoso sistêmico | Náuseas, vômitos, ulceração da mucosa | Inflamação, vasculite, obstrução vascular, atrofia das vilosidades |
| Artrite reumatóide | Úlceras gástricas, gastrite | Ácido acetilsalicílico ou uso de AINE |
| **Distúrbios metabólicos e infiltrativos** (dislipidemias, sarcoidose, amiloidose) | Má absorção | Infiltração, atrofia muscular, dismotilidade |
| | Infarto | Infiltração, isquemia muscular, infarto |
| **Distúrbios renais** (incluindo insuficiência renal crônica e transplante) | Dor abdominal, sangramento GI, perfuração intestinal | Gastrite, duodenite, pancreatite |
| **Distúrbios neurológicos** (incluindo lesão da medula espinhal, distrofia miotônica, doença do SNC) | Comprometimento da motilidade intestinal com náuseas, vômitos, prisão de ventre crônica | Distúrbio da comunicação do sistema nervoso central e entérico |
| **Distúrbios pulmonares** | | |
| Asma | Refluxo esofágico | Aspiração noturna |
| Fibrose cística | Diarréia, má absorção e perda de peso | Insuficiência do pâncreas exócrino |

[1]Reproduzido, com autorização, de Hunter TB, Bjeilard JC: Gastrointestinal complications of leukemia and its treatment. AJR Am J Roentgenol 1984;143:513; Riley SA, Tumberg LA: Maldigestion and malabsorption. Em: *Gastrointestinal Disease,* 4ª ed., Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989; e Sack TL, Sleisenger MH: Effects of systemic and extraintestinal disease on the gut. Em: *Gastrointestinal Disease,* 4ª ed., Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989.

### AUTO-AVALIAÇÃO

45. *Cite alguns dos sintomas comuns da dismotilidade esofágica.*
46. *Por que a vagotomia freqüentemente provoca distúrbios motores no estômago?*

## FISIOPATOLOGIA DOS DISTÚRBIOS DO ESÔFAGO

Os principais distúrbios do esôfago estão relacionados com as funções motoras: o distúrbio do peristaltismo e o aumento do tônus do esfíncter esofágico inferior são observados na acalasia esofágica, enquanto o relaxamento inapropriado do esfíncter esofágico inferior resulta em esofagite por refluxo.

### ACALASIA ESOFÁGICA

#### Apresentação clínica

A acalasia esofágica é um distúrbio motor em que o músculo do esfíncter esofágico inferior é incapaz de se relaxar apropriadamente. Em conseqüência, surge uma **obstrução funcional** (*i. e.*, obstrução em conseqüência da função anormal, na ausência de massa ou lesão visível), que se manifesta na forma de disfagia (incapacidade de deglutição), regurgitação e dor torácica. Trata-se de uma doença progressiva, com desenvolvimento de grave defeito radiográfico do esôfago.

#### Etiologia

Desconhece-se a causa subjacente da acalasia esofágica, cuja incidência é de 0,5 a 1 por 100.000 indivíduos por ano. A degeneração do plexo mioentérico e a perda dos neurônios inibitórios que liberam VIP e óxido nítrico, que dilatam o esfíncter esofágico inferior, podem contribuir para o distúrbio. O comprometimento do esôfago na doença de Chagas, devido à lesão dos seus plexos neurais pelo parasito *Trypanosoma cruzi*, exibe uma notável semelhança com a acalasia esofágica. Vários outros distúrbios, incluindo neoplasias malignas, podem exibir características de pressão manométrica ou aspectos radiográficos semelhantes aos observados na acalasia esofágica idiopática.

#### Patologia e patogenia

Embora a acalasia se manifeste como um distúrbio motor do músculo liso esofágico, essa afecção deve-se, na realidade, a um defeito de inervação do músculo liso no corpo do esôfago e no esfíncter esofágico inferior. Normalmente, o tônus do esfíncter esofágico inferior caracteriza-se por contração tônica com relaxamento intermitente, devido a um arco reflexo neural (ver discussão anterior). Na acalasia, o esfíncter está ainda mais firmemente contraído e não sofre relaxamento apropriado na resposta à deglutição, devido a uma perda parcial dos neurônios na parede do esôfago. Por conseguinte, a acalasia pode ser considerada um distúrbio causado por defeitos nas vias inibitórias do sistema nervoso entérico do esôfago. É interessante observar que a injeção de toxina botulínica no esfíncter esofágico inferior diminui as vias excitatórias e, portanto, melhora os sintomas. Além da disfunção do esfíncter esofágico inferior, observa-se, com freqüência, uma perda do peristaltismo normal no corpo do esôfago, na acalasia, em concordância com a hipótese de degeneração do plexo mioentérico. Existem também variações de acalasia, em que o peristaltismo normal é substituído por contrações simultâneas de grande ou de pequena amplitude.

#### Manifestações clínicas

No decorrer de vários meses a anos, a disfunção do esfíncter esofágico inferior resulta em um enorme aumento do esôfago. O esôfago, que normalmente constitui um conduto direto para o estômago, pode reter, nos casos avançados de acalasia, até 1 $\ell$ de material pútrido e infectado, representando um alto risco de pneumonia por aspiração. Sem tratamento, os pacientes apresentam grave perda de peso progressiva, com agravamento da dor torácica, ulceração da mucosa, infecção e ruptura ocasional do esôfago, culminando em morte.

### ESOFAGITE POR REFLUXO

#### Apresentação clínica

O sintoma inicial predominante de refluxo consiste em dor torácica em queimação (pirose), devido à lesão recorrente da mucosa, que freqüentemente se agrava à noite, em posição de decúbito dorsal, ou após o consumo de alimentos ou fármacos, que diminuem o tônus do esfíncter esofágico inferior.

#### Etiologia

As causas comuns da esofagite por refluxo consistem em condições que levam a uma exposição ácida persistente e repetida da mucosa do esôfago. Essas condições incluem distúrbios que aumentam a freqüência de relaxamento transitório espontâneo do esfíncter esofágico inferior (Quadro 13.5) ou que comprometem os reflexos que normalmente ocorrem após o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior com uma onda secundária de peristaltismo esofágico. As condições que aumentam o volume ou a pressão do estômago (p. ex., obstrução pilórica parcial ou completa e distúrbios que aumentam a produção de ácido) também contribuem para a esofagite por refluxo. Em certas ocasiões, a esofagite por refluxo pode ser causada por lesão alcalina (p. ex., refluxo de suco pancreático através de um esfíncter pilórico incompetente e de um esfíncter esofágico inferior relaxado). A hérnia de hiato, um distúrbio em que uma porção da parte proximal do estômago desliza para a cavidade torácica, com ascendência do esfíncter esofágico inferior, pode contribuir para a ocorrência de refluxo.

#### Patologia e patogenia

Em condições normais, a contração tônica do esfíncter esofágico inferior proporciona uma barreira efetiva ao refluxo de ácido do estômago para o esôfago. Essa barreira é reforçada por ondas peristálticas esofágicas secundárias em resposta ao relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior. A eficiência dessa barreira pode ser alterada por perda do tônus do esfíncter esofágico inferior (*i. e.*, o oposto da acalasia), freqüência aumentada de relaxamentos transitórios, perda do peristaltismo secundário após relaxamento transitório, aumento do volume ou da pressão do estômago ou produção aumentada de ácido,

**Quadro 13.5** Fatores que influenciam a pressão do esfíncter esofágico inferior[1]

| | Aumento | Diminuição |
|---|---|---|
| Hormônios | Gastrina<br>Motilina<br>Substância P | Secretina<br>Colecistocinina<br>Glucagon<br>Somatostatina<br>Peptídio inibitório gástrico (GIP)<br>Peptídio intestinal vasoativo (VIP)<br>Progesterona |
| Agentes neurais | Agonistas alfa-adrenérgicos<br>Antagonistas betaadrenérgicos<br>Agonistas colinérgicos | Agonistas betaadrenérgicos<br>Antagonistas alfa-adrenérgicos<br>Agentes anticolinérgicos |
| Alimentos | Refeições protéicas | Gordura<br>Chocolate<br>Etanol<br>Hortelã-pimenta |
| Outros | Histamina<br>Antiácidos<br>Metoclopramida<br>Domperidona<br>Prostaglandina $F_{2\alpha}$<br>Complexo motor migratório<br>Elevação da pressão intra-abdominal | Teofilina<br>Cafeína<br>Acidificação gástrica<br>Tabagismo<br>Gravidez<br>Prostaglandinas $E_2$, $I_2$<br>Serotonina<br>Meperidina, morfina<br>Dopamina<br>Agentes bloqueadores dos canais de cálcio<br>Diazepam<br>Barbitúricos |

[1]Reproduzido, com autorização, de Diamant NE: Physiology of the esophagus. Em: *Gastrointestinal Disease,* 4ª ed., Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989.

que podem, todos eles, tornar o refluxo do conteúdo gástrico ácido suficiente para causar dor e erosão. O refluxo recorrente pode provocar lesão da mucosa, resultando em inflamação, daí o termo "esofagite por refluxo". O próprio refluxo recorrente predispõe à ocorrência de mais refluxo, visto que a cicatrização do epitélio inflamado torna o esfíncter esofágico inferior progressivamente menos competente como barreira.

Apesar de ser tipicamente uma conseqüência de refluxo ácido, a esofagite também pode resultar de refluxo de pepsina ou bile. Na maioria dos casos de doença esofágica por refluxo, pode-se identificar um fator fisiopatológico comum (Fig. 13.17). A lesão recorrente da mucosa resulta em infiltração de granulócitos e eosinófilos, hiperplasia de células basais e, por fim, formação de úlceras hemorrágicas e friáveis e exsudato sobre a superfície da mucosa. Essas alterações patológicas preparam o terreno para a formação de escaras, e o desenvolvimento de incompetência do esfíncter, predispondo a ciclos recorrentes de inflamação.

O aumento de freqüência dos relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior pode ser produzido, em parte, como resposta a um aumento da distensão gástrica. Em condições normais, os relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior são acompanhados de aumento do peristaltismo esofágico. Por conseguinte, os indivíduos com defeitos nas vias excitatórias que promovem o peristaltismo podem correr risco aumentado de desenvolvimento de refluxo esofágico. Foram observadas alterações nos tipos de prostaglandinas produzidas pelo esôfago, na esofagite por refluxo, contribuindo, talvez, para o comprometimento da cura e predispondo a recidivas. Em contraste com outras formas de lesão mediada por ácido, a infecção por *H. pylori* não parece contribuir no desenvolvimento da esofagite por refluxo.

## Manifestações clínicas

O sintoma habitual da esofagite por refluxo é a pirose, que tipicamente se agrava com a posição de decúbito. No refluxo recorrente, podem surgir diversas complicações. A complicação mais comum consiste no desenvolvimento de estenose na parte distal do esôfago. A obstrução progressiva, inicialmente a alimentos sólidos e, mais tarde, aos líquidos, manifesta-se na forma de disfagia. Outras complicações do refluxo recorrente incluem hemorragia ou perfurações; rouquidão, tosse ou sibilos; e pneumonia em conseqüência de aspiração do conteúdo gástrico para os pulmões, particularmente durante o sono. Os estudos epidemiológicos sugerem que o tabagismo e o consumo excessivo de álcool associados ao refluxo recorrente resultam em alteração do epitélio esofágico de uma histologia escamosa para colunar, denominada **esôfago de Barrett**. Em 2 a 5% dos casos, o esôfago de Barrett leva ao desenvolvimento de adenocarcinoma.

### AUTO-AVALIAÇÃO

*47. Quais são os papéis da estrutura do esfíncter esofágico inferior na acalasia e na esofagite por refluxo?*

*48. Quais são as possíveis causas da acalasia?*

*49. Qual é a relação do refluxo esofágico com o esôfago de Barrett e o câncer?*

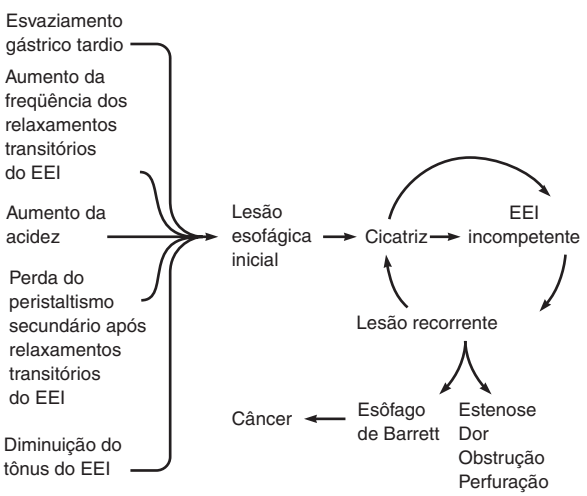



*Fig. 13.17* Fisiopatologia da doença do refluxo esofágico. (EEI, esfíncter esofágico inferior.)

# FISIOPATOLOGIA DOS DISTÚRBIOS DO ESTÔMAGO

Os distúrbios comuns que acometem o estômago refletem a importância de sua função como órgão secretor, particularmente de ácido e de fator intrínseco. Os distúrbios da secreção ácida resultam em doença ácido-péptica, enquanto a perda da secreção de fator intrínseco leva à incapacidade de absorção da vitamina $B_{12}$, que se manifesta na forma de **anemia perniciosa**. O principal distúrbio de motilidade do estômago é a gastroparesia.

## DOENÇA ÁCIDO-PÉPTICA

### Apresentação clínica

Os pacientes com doença ácido-péptica apresentam tipicamente dor torácica ou abdominal crônica, leve, lancinante ou em queimação, devido à erosão superficial ou profunda da mucosa GI. As complicações súbitas incluem sangramento GI, resultando em hematêmese ou melena, e perfuração e infecção, produzindo dor abdominal intensa e sinais de abdome agudo (ausência dos sons intestinais, defesa, hipersensibilidade de rebote). Esta última manifestação reflete o fato de que, em alguns casos, a doença ácido-péptica pode ser indolor nos estágios iniciais, sendo detectada apenas quando leva a uma catástrofe intra-abdominal.

Classicamente, a úlcera duodenal manifesta-se na forma de dor epigástrica lancinante ou em queimação, que surge dentro de 1 a 3 h após as refeições, que acorda freqüentemente o paciente à noite, sendo aliviada por antiácidos ou ingestão de alimento. Entretanto, muitos pacientes apresentam úlcera duodenal posteriormente documentada que não exibe esse perfil sintomático. Os pacientes idosos, em particular, freqüentemente apresentam uma complicação de úlcera duodenal, porém sem história de dor.

### Etiologia

Várias causas de aumento absoluto ou relativo na produção de ácido (Fig. 13.12) ou de redução das defesas da mucosa (Quadro 13.2) predispõem à doença ácido-péptica. Um agente infeccioso específico, a bactéria ***Helicobacter pylori***, tem sido implicado na predisposição a diversas formas de doença ácido-péptica, incluindo úlcera duodenal, úlcera gástrica e gastrite (Fig. 13.18).

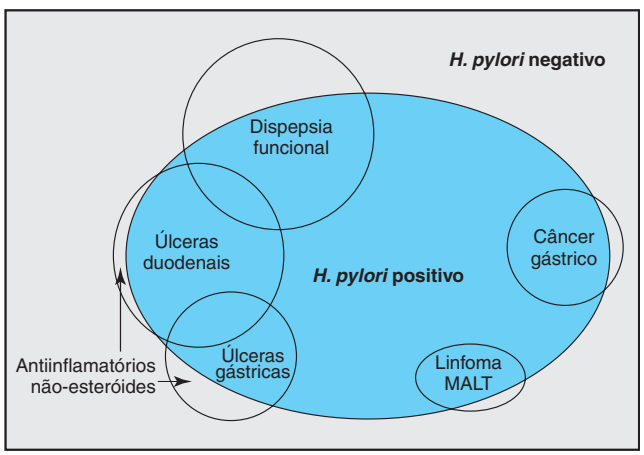



***Fig. 13.18*** Relação da infecção por *H. pylori* com afecções do trato GI superior. (Reproduzido, com autorização, de Calam J, Baron JH: Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. BMJ 2001;323:980.)

### Patologia e patogenia

Os agentes corrosivos (ácido e pepsina) secretados pelo estômago desempenham um papel essencial na úlcera gástrica, na úlcera duodenal e na gastrite erosiva aguda. Cada uma dessas doenças apresenta uma patogenia distinta, porém superposta, compartilhando uma secreção excessiva de ácido ou uma redução da defesa da mucosa. Ainda não foi estabelecido exatamente por que uma forma específica de doença ácido-péptica, e não em outra forma, desenvolve-se em determinado indivíduo. A *H. pylori* pode provocar doença ácido-péptica através de múltiplos mecanismos, incluindo a alteração da transdução de sinais, resultando em aumento da inflamação, secreção aumentada de ácido e diminuição das defesas da mucosa. Pode afetar também a apoptose no trato GI. As interações complexas da infecção por *H. pylori* e sua localização e virulência, juntamente com suas conseqüências clínicas (p. ex., inflamação, aumento ou diminuição da secreção de ácido), estão ilustradas na Fig. 13.19.

A *H. pylori* é um patógeno extremamente comum, encontrado em 50% da população mundial; as taxas de infecção são ainda mais elevadas nos países mais pobres, onde as condições sanitárias e os padrões de higiene pessoal são precários. A via fecal-oral constitui a via mais provável de disseminação interpessoal. Até 90% dos indivíduos infectados exibem sinais de inflamação (gastrite ou duodenite) na endoscopia, embora muitos desses indivíduos sejam clinicamente assintomáticos. Apesar dessa elevada taxa de associação de inflamação com a infecção por *H. pylori,* o papel importante de outros fatores é evidenciado pelo fato de que apenas cerca de 15% dos indivíduos infectados desenvolvem úlcera clinicamente significativa. Esses outros fatores (tanto genéticos quanto ambientais, como tabagismo) devem responder pelas variações individuais observadas e são importantes do ponto de vista fisiopatológico. Todavia, o papel do *H. pylori* é de importância clínica particular, visto que entre os pacientes que desenvolvem doença ácido-péptica quase todos apresentam infecção por *H. pylori.* Além disso, o tratamento que não erradica *H. pylori* está associado a uma rápida recidiva da doença ácido-péptica na maioria dos pacientes. Os estudos conduzidos também associaram diferentes cepas de *H. pylori* a formas e graus diferentes de doença ácido-péptica e implicaram a infecção por *H. pylori* no desenvolvimento de câncer do trato GI. Essas observações sugerem a importância da produção local alterada de citocinas pelo sistema imune do hospedeiro na fisiopatologia da doença induzida por *H. pylori.* Os detalhes dessas relações precisam ser esclarecidos através de futuras pesquisas.

#### *1. Úlcera gástrica*

A úlcera gástrica distingue-se da gastrite pela profundidade da lesão, visto que as úlceras gástricas penetram através da mucosa. A cratera da úlcera é freqüentemente circundada por uma área de mucosa intacta, porém inflamada, sugerindo que a gastrite é uma lesão que predispõe ao desenvolvimento de úlcera gástrica. A maioria das úlceras gástricas ocorre na curvatura menor do estômago. É provável que a úlcera gástrica

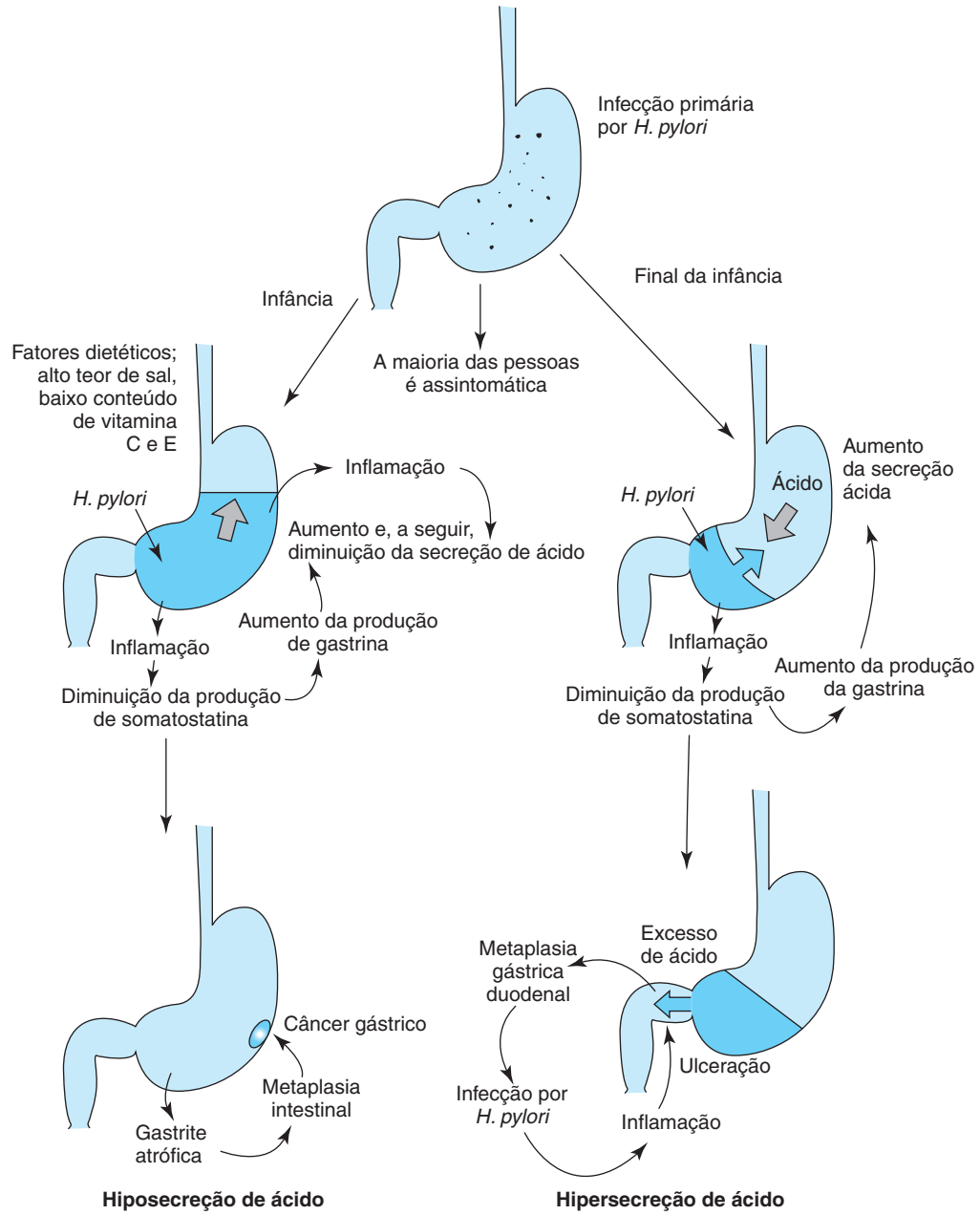



***Fig. 13.19*** **À esquerda:** hiposecreção de ácido. A infecção do corpo gástrico por *H. pylori* causa supressão das células parietais, baixa secreção de ácido, gastrite atrófica, metaplasia intestinal e predisposição ao câncer gástrico. **À direita:** hipersecreção de ácido. A infecção do antro gástrico por *H. pylori* causa diminuição da secreção de somatostatina e elevação da secreção de gastrina, aumentando a secreção de ácido e predispondo à ulceração duodenal. (Reproduzido, com autorização, de Calam J, Baron JH: Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. BMJ 2001;323:980.)

represente o desfecho de várias anormalidades diferentes, que estão resumidas a seguir.

Acredita-se que algumas úlceras gástricas estejam relacionadas com um comprometimento das defesas da mucosa, visto que a capacidade secretora de ácido e de pepsina de alguns pacientes afetados está normal ou até mesmo abaixo do normal.

Foi proposta a contribuição de defeitos da motilidade no desenvolvimento da úlcera gástrica através de pelo menos três mecanismos. Primeiro, esses defeitos contribuem devido a uma tendência do conteúdo duodenal a sofrer refluxo por um esfíncter do piloro incompetente. Os ácidos biliares presentes no material de refluxo duodenal atuam como irritantes e podem constituir um fator contribuinte importante para a diminuição da barreira da mucosa contra o ácido e a pepsina. Segundo, eles podem contribuir em conseqüência do esvaziamento tardio do conteúdo gástrico, incluindo material de refluxo para o duodeno. Por fim, podem contribuir em conseqüência do esvaziamento gástrico tardio e, portanto, da retenção de alimento, causando um aumento na produção da secreção de gastrina e de ácido gástrico. Não se sabe se esses defeitos de motilidade representam uma causa ou uma conseqüência da formação de úlcera gástrica.

A isquemia da mucosa pode desempenhar um papel no desenvolvimento da úlcera gástrica. Sabe-se que as prostaglandinas aumentam o fluxo sanguíneo da mucosa, bem como a secreção de bicarbonato e de muco, além de estimular o reparo e a renovação das células da mucosa. Por conseguinte, a sua deficiência, como resultado do uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINE) ou de outros insultos, pode predispor ao desenvolvimento de gastrite e de úlcera gástrica, e a diminuição da secreção de bicarbonato ou de muco pode resultar de outras causas. Foram identificados subgrupos de pacientes com úlcera gástrica apresentando cada um desses defeitos. Por conseguinte, os fatores de risco (uso de AINE, tabagismo, estresse psicológico, infecção por *H. pylori*) que foram associados ao desenvolvimento de úlcera gástrica provavelmente atuam através de uma redução em um ou mais mecanismos de defesa da mucosa.

A gastrite (inflamação da mucosa gástrica) em conseqüência do uso de ácido acetilsalicílico e de outros AINE, de sais biliares, de consumo de álcool ou de outros insultos pode predispor à formação de úlcera ao (1) atenuar a barreira criada pelas células epiteliais ou muco e bicarbonato que secretam, ou (2) reduzir a quantidade produzida de prostaglandinas pelas células epiteliais que poderiam, de outro modo, diminuir a secreção de ácido.

### *2. Gastrite erosiva aguda*

A gastrite erosiva aguda inclui inflamação em conseqüência de lesão superficial e de erosão da mucosa ou de úlceras superficiais produzidas por uma ampla variedade de insultos, mais particularmente álcool, fármacos e estresse. A ingestão de etanol predispõe à gastrite, mas não à úlcera gástrica. Ao contrário das úlceras gástricas ou duodenais, não há penetração da submucosa e da muscular da mucosa na gastrite erosiva. A hipersecreção de ácido, a anoxia gástrica, a alteração das defesas naturais (particularmente diminuição da secreção de muco), a renovação epitelial, os mediadores teciduais (p. ex., prostaglandinas), a redução do pH intramucoso e o déficit de energia intramucosa foram sugeridos como fatores no desenvolvimento de lesão superficial da mucosa gástrica.

### *3. Gastrite crônica atrófica*

Esse grupo heterogêneo de síndromes caracteriza-se por infiltração por células inflamatórias com atrofia da mucosa gástrica e perda das glândulas. Na doença crônica, ao contrário da gastrite erosiva aguda, as anormalidades endoscópicas podem não ser macroscopicamente aparentes. Observa-se uma redução progressiva na capacidade de secretar ácido gástrico, e os níveis séricos de gastrina estão elevados. Os achados comuns incluem auto-anticorpos dirigidos contra células parietais, fator intrínseco e gastrina. A gastrite crônica atrófica está associada à infecção por *H. pylori*, ao desenvolvimento de anemia perniciosa, ao adenocarcinoma gástrico e à hiperplasia endócrina GI com carcinóides (tumores neuroendócrinos do trato GI que produzem metabólitos da serotonina e que estão associados a sintomas pronunciados de rubor e de diarréia).

### *4. Úlcera duodenal*

A exemplo da úlcera gástrica, acredita-se que a úlcera duodenal seja uma conseqüência da infecção por *H. pylori*, resultando em inflamação da mucosa e alteração das defesas. A secreção excessiva de ácido tem um papel secundário. Vários outros fatores de risco, incluindo dieta, tabagismo e consumo excessivo de álcool, podem influenciar o desenvolvimento de úlceras duodenais, embora não se tenha demonstrado a existência de associações específicas (p. ex., entre café e alimentos condimentados e o desenvolvimento de úlceras). Os fatores genéticos também desempenham um papel; os estudos realizados corroboram a existência de um componente hereditário nas úlceras duodenais distinto daquele envolvido na úlcera gástrica. De forma semelhante, o estresse psicológico tem sido implicado na doença ulcerosa duodenal, talvez através de uma influência mediada de modo autônomo sobre a secreção de ácido (Fig. 13.12).

#### Manifestações clínicas

As formas de doença ácido-péptica caracterizadas por lesões da mucosa exclusivamente superficiais (p. ex., gastrite erosiva aguda) podem resultar em sangramento GI agudo ou crônico, acompanhado de queda significativa do hematócrito e complicações relacionadas (p. ex., precipitação de angina em um paciente com coronariopatia). Os pacientes com sangramento maciço agudo apresentam hematêmese (vômitos de sangue), sangramento retal ou melena (fezes alcatroadas devido ao efeito do ácido sobre o sangue), dependendo do local de origem, da velocidade de trânsito do sangue pelo trato GI e da extensão da hemorragia. A hemorragia maciça aguda (> 10% do volume sanguíneo num intervalo de alguns minutos a várias horas) manifesta-se por hipotensão, taquicardia e alterações da pressão arterial e da freqüência cardíaca na posição ortostática, freqüentemente com tontura.

Além da hemorragia, as complicações da úlcera duodenal e da úlcera gástrica incluem perfuração e obstrução potencialmente fatais.



#### AUTO-AVALIAÇÃO

**50.** *Como a anemia perniciosa pode resultar de um distúrbio secretor do estômago?*

**51.** *Qual é o estado típico de secreção de ácido em pacientes com anemia perniciosa?*

**52.** *Em que distúrbio ácido-péptico a redução das defesas da mucosa é mais importante do que a hipersecreção de ácido?*

**53.** *Como os defeitos de motilidade podem contribuir para a úlcera gástrica?*

**54.** *Que fatores podem predispor um paciente à doença ulcerosa duodenal?*

**55.** *Como os antiinflamatórios não-esteróides contribuem para a doença ácido péptica?*

**56.** *Que evidência indica a importância da infecção por* H. pylori *na doença ácido-péptica?*

**57.** *Que evidência sugere a contribuição de outros fatores, além da infecção por* H. pylori*, na doença ácido-péptica?*

## GASTROPARESIA

### Manifestações clínicas

O atraso do esvaziamento gástrico representa uma complicação comum de distúrbios do estômago (Quadro 13.6). Essa

***Quadro 13.6*** Condições que produzem disfunção motora gástrica sintomática[1]

| Condições agudas | Condições crônicas |
|---|---|
| Dor abdominal, traumatismo, inflamação | Mecânicas |
| Estado pós-operatório | Úlcera gástrica |
| Infecções agudas, gastrenterite | Úlcera duodenal |
| Distúrbios metabólicos agudos: | Estenose pilórica hipertrófica idiopática |
| Acidose, hipopotassemia, hipercalcemia ou hipocalcemia, coma hepático, mixedema | Síndrome da artéria mesentérica superior |
| Imobilização | Doença ácido-péptica |
| Hiperglicemia (glicose > 200 mg/dℓ) | Refluxo gastresofágico |
| Agentes farmacêuticos e hormônios | Doença ulcerosa gástrica, dispepsia não-ulcerosa |
| Opióides, incluindo endorfinas e narcóticos (p. ex., morfina) | Gastrite |
| Anticolinérgicos | Gastrite atrófica, com ou sem anemia perniciosa |
| Antidepressivos tricíclicos | Gastrenterite viral (gastrite aguda ou crônica) |
| Agonistas betaadrenérgicos | Metabólicas e endócrinas |
| Levodopa | Cetoacidose diabética (aguda) |
| Antiácidos com hidróxido de alumínio | Gastroparesia diabética (crônica) |
| Gastrina | Doença de Addison |
| Colecistocinina | Hipotireoidismo |
| Somatostatina | Gravidez? |
| | Uremia? |
| | Doenças vasculares do colágeno |
| | Esclerodermia |
| | Dermatomiosite |
| | Polimiosite |
| | Lúpus eritematoso sistêmico? |
| | Pseudo-obstrução |
| | Miopatia de vísceras ocas, idiopática |
| | Secundária (p. ex., amiloidose, doença de Chagas, distrofias musculares, síndrome associada a câncer) |
| | Após cirurgia gástrica |
| | Pós-vagotomia ou pós-ressecção gástrica |
| | Medicamentos |
| | Anticolinérgicos, analgésicos narcóticos, levodopa, antidepressivos tricíclicos |
| | Hormônios (estudos farmacológicos) |
| | Gastrina, colecistocinina, somatostatina |
| | Anorexia nervosa: bulimia |
| | Idiopática |
| | Disritmias gástricas: taquigastria |
| | Dessincronismo gastroduodenal |
| | Sistema nervoso central: tabes dorsal, depressão |

[1]Reproduzido, com autorização, de McCallum RW: Motor function of the stomach in health and disease. Em: *Gastrointestinal Disease,* 4ª ed., Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989.

complicação, conhecida como gastroparesia, manifesta-se por náuseas, distensão, vômitos e prisão de ventre ou diarréia. A afecção também pode ocorrer de forma silenciosa, produzindo perturbações metabólicas (p. ex., da glicemia em pacientes com diabetes melito), na ausência de sintomas somáticos.

## Etiologia

A gastroparesia constitui uma complicação comum do diabetes melito malcontrolado, com conseqüente neuropatia autônoma.

## Patologia e patogenia

Os distúrbios de motilidade gástrica resultam de alterações em várias das funções normais do estômago. Incluem (1) atuação como reservatório para sólidos e líquidos ingeridos (p. ex., alteração causada por ressecção do estômago); (2) mistura e homogeneização do alimento ingerido; e (3) função de barreira, que só permite a passagem de pequenos esguichos de quimo bem misturados pelo esfíncter do piloro. Os distúrbios resultantes incluem desde obstrução pilórica parcial ou completa até esvaziamento excessivamente rápido, devido, tipicamente, a uma interferência nos mecanismos normais de controle dessas funções. Esses mecanismos incluem contratilidade intrínseca do músculo liso gástrico, sistema nervoso entérico, controle da função do sistema nervoso entérico pelo sistema nervoso autônomo e hormônios intestinais.

Como o esfíncter do piloro, a exemplo de todos os esfíncteres, exibe contração tônica com relaxamento transitório intermitente, a perda do controle vagal resulta em contração tônica excessiva e sintomas de obstrução pilórica de vários graus. Os distúrbios que afetam o sistema nervoso entérico, como a neuropatia do diabetes melito e a secção cirúrgica da parede do estômago ou do tronco vagal, causam tipicamente atraso do esvaziamento. Entretanto, é importante lembrar que, em alguns casos, o esvaziamento tardio pode resultar em sintomas típicos de esvaziamento excessivamente rápido. Por exemplo, o piloro com contração excessiva que pode se abrir por completo, mas que o faz com pouca freqüência, pode resultar na entrada de um bolo de quimo demasiado grande no duodeno, devido à distensão excessiva do estômago. Esse bolo alimentar

pode não ser processado eficientemente pelo intestino delgado, resultando em absorção deficiente e sintomas de diarréia, característicos da síndrome do esvaziamento rápido (síndrome pós-gastrectomia).

Os hormônios desempenham um papel maldefinido, porém importante, na regulação da motilidade GI tanto na saúde quanto na doença. Nesse aspecto, a eritromicina possui interesse, visto que, sem qualquer relação com suas propriedades antibióticas, é reconhecida pelo receptor do hormônio GI motilina, produzindo aumento da motilidade GI. Em alguns pacientes com gastroparesia, observa-se uma considerável melhora com o uso de análogos da eritromicina, particularmente quando há queixas proeminentes relacionadas com a obstrução pilórica parcial, como distensão, náuseas e prisão de ventre.

Como diferentes pacientes apresentam contribuições relativas distintas do sistema nervoso entérico intrínseco, do sistema nervoso autônomo, dos centros superiores do SNC e dos hormônios no controle da motilidade do trato GI, nem todos os tratamentos para a gastroparesia mostram-se efetivos na maioria dos pacientes, mesmo quando estes apresentam as mesmas queixas iniciais.

### Manifestações clínicas

As complicações da gastroparesia incluem o desenvolvimento de bezoares devido à retenção do conteúdo gástrico, à proliferação bacteriana, ao controle errático do nível de glicemia e, quando as náuseas e os vômitos são intensos, à perda de peso. A elevação da glicemia pode constituir uma causa ou uma conseqüência do esvaziamento gástrico tardio. A própria proliferação bacteriana pode resultar em má absorção e diarréia. Por motivos desconhecidos, os sintomas de gastroparesia variam de um paciente para outro, bem como com o decorrer do tempo em determinado paciente e, com freqüência, exibem pouca correlação com o atraso do esvaziamento gástrico. Em alguns casos, os antagonistas da serotonina, que diminuem a percepção visceral, podem ser mais úteis do que os agentes procinéticos no alívio dos sintomas.



AUTO-AVALIAÇÃO

**58.** *Quais são os sintomas do esvaziamento gástrico tardio* versus *rápido?*

**59.** *Quais são as complicações da gastroparesia?*

**60.** *Por que a eritromicina pode melhorar a gastroparesia diabética?*

## DISTÚRBIOS DA VESÍCULA BILIAR

A doença da vesícula biliar é mais comumente causada por cálculos biliares (colelitíase).

### *1. Colelitíase*

### Apresentação clínica

Os cálculos biliares são mais freqüentemente assintomáticos, sendo descobertos de modo incidental na necropsia ou durante uma cirurgia para uma afecção não-relacionada. Entre os pacientes que apresentam sintomas associados a colelitíase, as manifestações clínicas incluem desde náuseas ou desconforto abdominal discretos, após o consumo de alimentos gordurosos ou fritos, até uma dor abdominal epigástrica severa ou no quadrante superior direito intensa e icterícia. Tipicamente, obtém-se uma história de sintomas leves crônicos com associação dietética antes da ocorrência de um episódio agudo de dor abdominal. O paciente típico com cálculos biliares é do sexo feminino, apresenta uma história de alto consumo de gordura na dieta, tem gestações anteriores, refletindo o papel dos estrogênios na patogenia dos cálculos biliares, e encontra-se na década dos 40, refletindo o tempo necessário para a progressão para a doença sintomática.

### Etiologia

Existem diversas variedades de cálculos biliares. A maioria é constituída, em grande parte, de colesterol, com ou sem depósitos de cálcio. Em certas ocasiões, particularmente em pacientes com doença hemolítica crônica, pode-se verificar a formação de cálculos de bilirrubina. Dependendo da etiologia e do mecanismo fisiopatológico envolvido, os pacientes podem apresentar um ou mais dos seguintes achados: alguns cálculos isolados grandes; muitos cálculos de tamanho menor; ou "lama biliar", isto é, um gel viscoso espesso que resulta da concentração da bile, que se acredita tenha forte tendência à formação de cálculos.

### Patologia e patogenia

A colelitíase é de origem multifatorial. Entretanto, a formação de cálculos biliares de colesterol requer, em geral, a formação de bile cuja concentração de colesterol seja maior que a sua solubilidade percentual. Os processos normais que impedem a formação de cálculos biliares provavelmente incluem o fato de que a bile normalmente não permanece na vesícula biliar por um tempo suficiente para se tornar litogênica (com tendência à formação de cálculo). Por conseguinte, os fatores predisponentes importantes consistem em perda da motilidade da parede muscular da vesícula biliar (em conseqüência de doença intrínseca da parede muscular, de níveis alterados de hormônios, como a CCK, ou de uma alteração do controle neural) e em contração excessiva do esfíncter, comprometendo o esvaziamento. Uma das conseqüências da redução do esvaziamento da vesícula biliar consiste na concentração excessiva de bile, resultando em elevada litogenicidade. Isso pode ocorrer devido a uma absorção diminuída de água ou a uma alteração na composição da bile, em conseqüência de um aumento no conteúdo ou na saturação de colesterol. Outros fatores podem causar maior tendência à formação de cálculos em qualquer grau de concentração e de saturação, incluindo a presença de fatores de nucleação *versus* antinucleação na bile, e tamanho e composição do reservatório de ácidos biliares. A Fig. 13.20 fornece um resumo dos fatores que predispõem à formação de cálculos biliares, incluindo estrogênios, prostaglandinas, aumento na produção de muco e de glicoproteína pelo epitélio da vesícula biliar e colonização ou infecção bacterianas crônicas. Os estrogênios podem desempenhar múltiplos papéis, afetando, em primeiro lugar, a composição da bile (aumentando o colesterol e a sua saturação na bile), mas diminuindo também a motilidade da vesícula biliar (predispondo, assim, à estase, à formação de lama biliar e à litogenicidade). As prostaglandinas, que

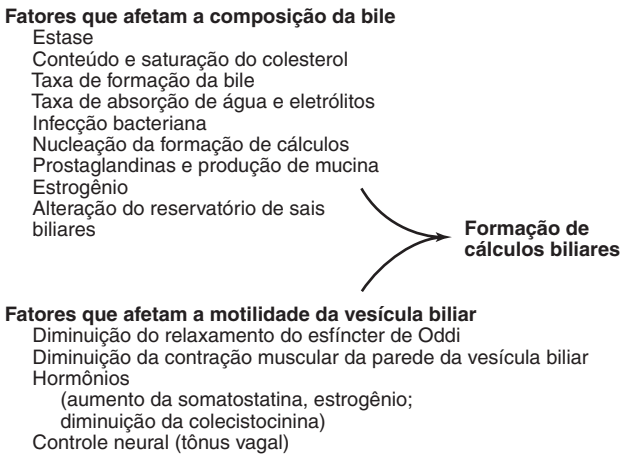



***Fig. 13.20*** Fisiopatologia da colelitíase.

são protetoras no estômago através do aumento da produção de muco, podem, na verdade, contribuir para a litogenicidade através do mesmo mecanismo. Por conseguinte, os AINE, que bloqueiam a produção de prostaglandinas, são freqüentemente benéficos na prevenção de cálculos biliares em pacientes predispostos, provavelmente pela sua capacidade de diminuir a produção de muco.

## Manifestações clínicas

O principal quadro clínico dos cálculos biliares consiste na inflamação da vesícula biliar ou **colecistite**. A colecistite pode ser aguda ou crônica, ou aguda com antecedente de doença crônica. Um episódio de colecistite aguda pode evoluir para pancreatite aguda se o cálculo seguir o seu trajeto pelo ducto colédoco, mas não passar pelo esfíncter de Oddi, bloqueando, assim, o ducto pancreático. De forma semelhante, a vesícula biliar inflamada pode tornar-se infectada ou pode sofrer infarto e necrose, preparando o terreno para a sepse sistêmica se o paciente não for tratado com antibióticos sistêmicos de amplo espectro e não for submetido à colecistectomia de emergência (Fig. 13.21).

# FISIOPATOLOGIA DOS DISTÚRBIOS DO INTESTINO DELGADO E DO CÓLON

As doenças do intestino delgado e do intestino grosso incluem diarréia, doença intestinal inflamatória e doença diverticular. A **diarréia** é um sintoma que possui numerosas causas e diversos mecanismos patogênicos, incluindo alteração da motilidade, secreção, digestão e absorção. Embora os distúrbios intestinais sejam causas particularmente proeminentes, as doenças do estômago, do pâncreas e do trato biliar também podem causar diarréia. As **doenças intestinais inflamatórias** são processos auto-imunes crônicos pouco elucidados do intestino delgado, do cólon ou de ambos, com má absorção proeminente e manifestações sistêmicas importantes. A **doença diverticular** acomete de modo mais proeminente o cólon, em parte como conseqüência direta ou indireta da alteração da função motora. A síndrome do intestino irritável não é em si uma doença, porém

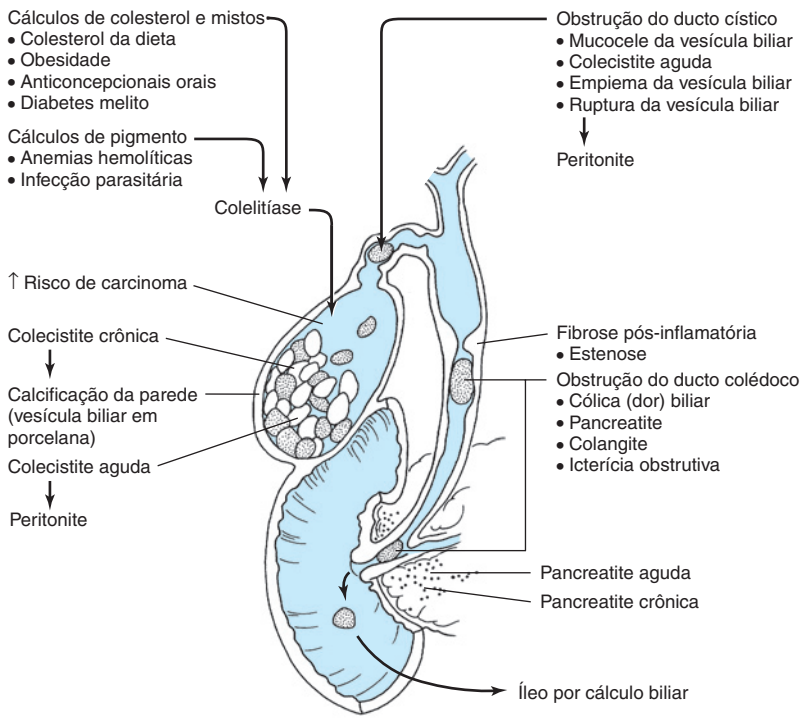



***Fig. 13.21*** **Efeitos clínicos e patológicos da colelitíase.** (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1998 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

um distúrbio funcional que se manifesta por dor abdominal com diarréia ou prisão de ventre, na ausência de doença orgânica ou de alterações estruturais macroscópicas do intestino.

## DIARRÉIA

### Apresentação clínica

A diarréia é definida como a eliminação de fezes de volume e freqüência excessivos ou anormalmente líquidas. Qualquer processo que aumente a freqüência de defecação ou o volume das fezes as torna de consistência mais líquida, visto que o tempo de absorção de água é responsável pela consistência normal mole, porém formada, das fezes. As diarréias infecciosas são discutidas no Cap. 4. Este capítulo trata dos aspectos gerais da diarréia e das diarréias de outras etiologias.

A avaliação subjetiva das evacuações pelo paciente é influenciada pelos seus hábitos intestinais. Um indivíduo com prisão de ventre crônica, com evacuações uma vez a cada 3 dias, aproximadamente, pode considerar a ocorrência de três evacuações de fezes moles como diarréia. Em contraste, o indivíduo com dieta rica em fibras pode normalmente ter duas ou até mesmo três evacuações por dia.

A diarréia pode ser aguda (menos de 2 semanas de duração) ou crônica (mais de 4 semanas). A diarréia aguda é habitualmente devida a uma causa infecciosa. As causas não-infecciosas mais comuns consistem em efeitos colaterais de medicamentos.

A diarréia pode ser classificada como secretora, osmótica ou má absortiva, dependendo da base fisiológica da alteração da homeostasia intestinal dos líquidos. A **diarréia osmótica** é causada pela má absorção de nutrientes ou pela absorção deficiente de eletrólitos que retêm a água no lúmen. A **diarréia secretora** ocorre quando os secretagogos mantêm uma elevada taxa de transporte de líquido das células epiteliais para o lúmen do trato GI. A **diarréia por má absorção** ocorre quando a capacidade de digerir ou de absorver determinado nutriente está deficiente, podendo ser devida a um distúrbio de mistura (alteração da motilidade), a uma insuficiência pancreática (alteração da digestão) ou a uma lesão dos enterócitos ou de seus transportadores de superfície (alteração da absorção). Essas diferenciações fisiológicas são úteis tanto para o diagnóstico quanto para a terapia dos distúrbios diarréicos. O intestino delgado, na sua capacidade de transporte, ultrapassa de longe a do cólon (em virtude da enorme área de superfície da borda em escova). Por conseguinte, as causas infecciosas, tóxicas ou outras causas de aumento de secreção do intestino delgado podem sobrepujar os mecanismos absortivos no cólon, resultando em diarréia.

### Etiologia

O fluxo no trato GI, que se encontra em um estado de equilíbrio dinâmico, envolve a secreção maciça de líquido no lúmen GI e a sua absorção. Cada processo é controlado por fatores tanto extrínsecos quanto intrínsecos. Aberrações sutis na absorção ou na secreção em qualquer um dos vários níveis podem resultar em diarréia, com ou sem má absorção de nutrientes. Por conseguinte, a diarréia pode ser causada por carga osmótica excessiva, por aumento da secreção ou por redução da reabsorção de líquido (Quadro 13.7).

A presença de carga osmótica excessiva no trato GI pode ser produzida por três mecanismos diferentes: ingestão oral direta de osmoles em excesso, ingestão de um substrato passível de ser convertido em osmoles excessivos (p. ex., quando a ação bacteriana sobre o carboidrato não-digerível lactulose gera uma carga osmótica causadora de diarréia no cólon) e como manifestação de uma doença genética, como deficiência enzimática no contexto de uma determinada dieta (p. ex., consumo de leite por um indivíduo com deficiência de lactase).

A secreção é aumentada por secretagogos transportados pelo sangue ou intraluminais. Esses secretagogos incluem produtos endógenos endócrinos (p. ex., produção excessiva de VIP por um tumor), exotoxinas resultantes de ingestão direta (p. ex., intoxicação alimentar aguda) ou de infecção (p. ex., cólera), ou substâncias luminais GI (p. ex., ácidos biliares) que estimulam a secreção.

A absorção de líquido, eletrólitos e nutrientes pode ser reduzida por numerosos fatores, incluindo os efeitos tóxicos do álcool e a lesão da mucosa por agentes infecciosos, e por citocinas e agentes procinéticos. As citocinas são liberadas por células imunes e por outras células (p. ex., em resposta à infecção). Os agentes procinéticos aceleram a motilidade, diminuindo, assim, o tempo disponível para a absorção de qualquer nutriente, líquido ou carga de eletrólitos. Por fim, os distúrbios inflamatórios e outros distúrbios, que resultam em perda de muco, sangue ou proteína do trato GI, podem manifestar-se na forma de diarréia. Os sinais e sintomas que sugerem causas específicas de diarréia estão relacionados no Quadro 13.8.

***Quadro 13.7*** Mecanismos da diarréia e principais causas específicas[1]

| Mecanismos da diarréia | Causas específicas |
|---|---|
| Osmótica | Deficiências de disscaridases (p. ex., deficiência de lactases)<br>Má absorção de glicose-galactose ou frutose<br>Ingestão de manitol, sorbitol<br>Terapia com lactulose<br>Alguns sais (p. ex., sulfato de magnésio)<br>Alguns antiácidos<br>Má absorção generalizada |
| Secretora | Enterotoxinas<br>Produtos tumorais (p. ex., VIP, serotonina)<br>Laxativos<br>Ácidos biliares<br>Ácidos graxos<br>Defeitos congênitos |
| Má absorção | Deficiência de enzimas pancreáticas<br>Inativação das enzimas pancreáticas (p. ex., por excesso de ácido)<br>Defeito na solubilização da gordura (interrupção da circulação êntero-hepática ou deficiência na formação da bile)<br>Ingestão de substâncias que se ligam a nutrientes<br>Proliferação bacteriana<br>Perda dos enterócitos (p. ex., radiação, infecção, isquemia)<br>Obstrução linfática (p. ex., linfoma, tuberculose) |
| Distúrbio de motilidade | Diabetes melito<br>Pós-cirúrgico |
| Exsudação inflamatória | Doença intestinal inflamatória<br>Infecção (p. ex., shigelose) |

[1]Reproduzido, com autorização, de Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS: Diarrhea: Em: *Gastrointestinal Disease*, 4ª ed., Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989.

***Quadro 13.8*** Indícios para o diagnóstico de diarréia a partir de outros sinais e sintomas[1]

| Sinais ou sintomas associados à diarréia | Diagnósticos a considerar |
|---|---|
| Artrite | Colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Whipple, enterite por *Yersinia enterocolitica,* proctite gonocócica |
| Hepatopatia | Colite ulcerativa, doença de Crohn, câncer de cólon com metástases para o fígado |
| Febre | Colite ulcerativa, doença de Crohn, amebíase, linfoma, tuberculose, doença de Whipple, outras infecções entéricas |
| Perda de peso acentuada | Má absorção, doença intestinal inflamatória, câncer de cólon, tireotoxicose |
| Eosinofilia | Gastrenterite eosinofílica, doença parasitária (particularmente *Strongyloides*) |
| Linfadenopatia | Linfoma, doença de Whipple, AIDS |
| Neuropatia | Diarréia diabética, amiloidose |
| Hipotensão postural | Sangramento GI, diarréia diabética, doença de Addison, hipotensão ortostática idiopática |
| Rubor | Síndrome carcinóide maligna, síndrome de cólera pancreática |
| Eritema | Mastocitose sistêmica, síndrome de glucagonoma |
| Proteinúria | Amiloidose |
| Doença vascular do colágeno | Vasculite mesentérica |
| Úlceras pépticas | Síndrome de Zollinger-Ellison |
| Doença pulmonar crônica | Fibrose cística |
| Arteriosclerose sistêmica | Lesão isquêmica do intestino |
| Infecções freqüentes | Deficiência de imunoglobulina |
| Hiperpigmentação | Doença de Whipple, doença celíaca, doença de Addison |
| Boa resposta aos corticosteróides | Colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Whipple, doença de Addison, gastrenterite eosinofílica, doença celíaca |
| Boa resposta a antibióticos | Síndrome da alça cega, espru tropical, doença de Whipple |

[1]Reproduzido e modificado, com autorização, de Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS: Diarrhea. Em: *Gastrointestinal Disease*, 4ª ed., Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989.

## Patologia e patogenia

O reconhecimento dos subtipos fisiopatológicos de diarréia secretora, má absortiva (Quadros 13.9 e 13.10) e osmótica fornece uma abordagem para o diagnóstico e a terapia dos distúrbios diarréicos. Por exemplo, a diarréia não-sanguinolenta, que persiste na ausência de ingestão oral, deve ser causada por um mecanismo secretor, enquanto a diarréia que diminui com a interrupção da ingestão oral (p. ex., em um paciente que recebe hidratação intravenosa) sugere uma causa osmótica ou má absortiva. De forma semelhante, a presença de leucócitos nas fezes sugere uma origem infecciosa ou inflamatória para a diarréia, embora a sua ausência não exclua essas causas.

Entre as numerosas causas de diarréia (Quadro 13.11), os agentes infecciosos estão entre as mais importantes, visto que causam doenças agudas e, algumas vezes, potencialmente fatais, cuja patogenia está relativamente bem elucidada, e visto que são habitualmente passíveis de tratamento. Os sintomas de diarréia causada por agentes infecciosos são devidos a toxinas que alteram a secreção e a absorção do intestino delgado ou à invasão direta da mucosa. Em geral, as bactérias não-invasivas produtoras de toxina são patógenos do intestino delgado, enquanto os microrganismos invasivos localizam-se, tipicamente, no cólon. As diarréias causadas por agentes infecciosos são discutidas no Cap. 4.

As evidências sugerem que as causas infecciosas de diarréia podem coexistir mais intimamente com mecanismos normais de controle secretor do que se acreditava previamente. Por conseguinte, além de seu efeito direto sobre a proteína G que controla a secreção de íons $Cl^-$ nas criptas do epitélio do intestino delgado, a cólera ativa o sistema nervoso entérico, causando secreção de líquido e eletrólitos no cólon.

## Manifestações clínicas

Dependendo de sua causa, intensidade e cronicidade, os sinais comuns de diarréia consistem em desidratação, desnutrição, perda de peso e síndromes de deficiências vitamínicas específicas (p. ex., glossite, queilose e estomatite) (Quadros 13.8 e 13.10). Em certas circunstâncias (p. ex., em crianças de pouca idade), a gastrenterite vital está associada a uma elevada taxa de mortalidade por desidratação quando não são instituídas imediatamente medidas de suporte (*i. e.*, reidratação oral ou intravenosa). Alguns indivíduos com diarréia em conseqüência de infecções parasitárias permanecem relativamente assintomáticos, enquanto outros podem apresentar sintomas e complicações mais graves, incluindo perfuração intestinal.

***Quadro 13.9*** Características histológicas das doenças do intestino delgado que causam má absorção

| Doença | Características patológicas | Padrão de distribuição |
|---|---|---|
| Espru celíaco (não-tropical) | Achatamento das vilosidades, hiperplasia das criptas, aumento dos linfócitos e plasmócitos na lâmina própria | Difusa no jejuno proximal |
| Espru tropical | Encurtamento das vilosidades, aumento dos linfócitos e dos plasmócitos na lâmina própria | Difusa no jejuno proximal |
| Doença de Crohn | Granulomas não-caseosos, com ou sem células gigantes | Lesões focais, afetando particularmente o íleo terminal |
| Espru colagenoso | Depósitos subepiteliais de colágeno | Difusa |
| Linfoma primário | Linfócitos ou histiócitos malignos na lâmina própria, achatamento variável das vilosidades | Focal |
| Doença de Whipple | Lâmina própria carregada de macrófagos espumosos com coloração PAS, bacilos em macrófagos | Difusa |
| Amiloidose | Depósito amilóide nos vasos sanguíneos, nas camadas musculares | Difusa na muscular da mucosa, com preservação da mucosa |
| Abetalipoproteinemia | Células epiteliais com vacúolos carregadas de lipídios, vilosidades normais | Difusa |
| Enterite por irradiação | Vilosidades achatadas, inflamação da mucosa, fibrose, ulceração | Focal |
| Linfangiectasia | Linfáticos dilatados na lâmina própria | Focal |
| Gastrenterite eosinofílica | Infiltração de eosinófilos na parede intestinal | Focal |
| Hipogamaglobulinemia | Achatamento das vilosidades, presença freqüente de trofozoítas de *Giardia*, poucos plasmócitos | Focal |
| Giardíase | Pode haver trofozoítas, achatamento variável das vilosidades | Focal |
| Infecções oportunistas | Podem-se observar microrganismos (*Isospora belli, Cryptosporidium*, Microsporida), macrófagos de coloração positiva para PAS (complexo *Mycobacterium avium)* | Focal |

***Quadro 13.10*** Sinais e sintomas de má absorção[1]

| Manifestações clínicas | Fisiopatologia | Achados laboratoriais |
|---|---|---|
| Diarréia | Aumento da secreção e diminuição da absorção de água e eletrólitos; ácidos graxos e sais biliares não-absorvidos | Aumento da excreção de gordura, nível sérico diminuído de caroteno, "hiato osmótico" nos eletrólitos fecais |
| Perda de peso com hiperfagia | Diminuição da absorção de lipídios, proteínas e carboidratos | Aumento da excreção de gordura |
| Fezes volumosas e de odor fétido | Diminuição da absorção de gorduras | Aumento da excreção de gordura |
| Consunção muscular, edema | Diminuição na absorção de proteínas | Diminuição da albumina sérica |
| Flatulência, borborigmos, distensão abdominal | Fermentação dos carboidratos por bactérias intestinais | Aumento da excreção de gordura<br>Diminuição da absorção de D-xilose |
| Dor abdominal | Estenose do intestino delgado, infiltração do pâncreas, isquemia intestinal | Aumento da excreção de gordura |
| Parestesias, tetania | Diminuição da absorção de vitamina D e de cálcio | Hipocalcemia, hipomagnesemia |
| Dor óssea | Diminuição da absorção de cálcio | Hipocalcemia, aumento da fosfatase alcalina |
| Câibras musculares, fraqueza | Perda excessiva de potássio | Hipopotassemia, ECG anormal |
| Equimoses fáceis, petéquias, hematúria | Diminuição da absorção de vitamina K | Prolongamento do tempo de protrombina, aumento da excreção de gordura |
| Hiperceratose, cegueira noturna | Diminuição da absorção de vitamina A | Diminuição do nível sérico de caroteno, aumento da excreção de gordura |
| Palidez | Diminuição da absorção de vitamina $B_{12}$, folato ou ferro | Anemia macrocítica, anemia microcítica |
| Glossite, estomatite, queilose | Diminuição da absorção de vitamina $B_{12}$, folato ou ferro | Diminuição do nível sérico de vitamina $B_{12}$, folato eritrocitário ou ferro sérico |
| Acrodermatite | Deficiência de zinco | Diminuição do nível sérico de zinco |

[1]Reproduzido, com autorização, de Wright TL, Heyworth MF: Maldigestion and malabsorption. Em: *Gastrointestinal Disease,* 4ª ed., Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**61.** *Cite os mecanismos através dos quais os agentes infecciosos causam diarréia.*

**62.** *Cite três maneiras em que pode ocorrer um excesso de carga osmótica no trato GI.*

# DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA

## Apresentação clínica

A doença intestinal inflamatória não-infecciosa é diferenciada das entidades infecciosas por exclusão: episódios recorrentes de diarréia sanguinolenta mucopurulenta (*i. e.*, contendo muco e leucócitos), caracterizada pela ausência de culturas positivas para microrganismos infecciosos e ausência de resposta ao uso de antibióticos como única medicação. Como a doença intestinal inflamatória caracteriza-se por exacerbações e remissões, é difícil distinguir as respostas favoráveis à terapia das remissões espontâneas que ocorrem como parte da história natural da doença.

## Etiologia

A causa da doença intestinal inflamatória não-infecciosa permanece desconhecida, apesar dos conhecimentos adquiridos sobre a sua patogenia.

Existem duas formas de doença intestinal inflamatória crônica: a **doença de Crohn**, que é transmural e de natureza granulomatosa, acometendo qualquer área ao longo do trato GI, e a **colite ulcerativa** que é superficial e que se limita à mucosa do cólon. As causas da doença intestinal inflamatória são desconhecidas, apesar dos avanços na compreensão de sua patogenia.

***Quadro 13.11*** Causas mais prováveis de diarréia em sete categorias clínicas diferentes[1]

**1. Diarréia aguda (< 2 a 3 semanas de duração)**
- Infecções virais, bacterianas, parasitárias e fúngicas
- Intoxicação alimentar
- Fármacos[2] e aditivos alimentares
- Impactação fecal
- Inflamação pélvica
- Intoxicação por metais pesados (aguda ou crônica)

**2. Diarréia do viajante**
- Infecções bacterianas
- Mediada por enterotoxinas produzidas por *E. coli*
- Mediada principalmente por invasão da mucosa e inflamação (p. ex., *E. coli* invasiva, *Shigella*)
- Mediada por combinações de invasão e enterotoxinas (p. ex., *Salmonella*)
- Infecções virais e parasitárias

**3. Diarréia em homens homossexuais sem AIDS**
- Amebíase
- Giardíase
- Shigelose
- *Campylobacter*
- Sífilis retal
- Espiroquetose retal diferente da sífilis
- Gonorréia retal
- Infecção por *Chlamydia trachomatis* (linfogranuloma venéreo e sorotipos D-K não-LGV)
- Herpes simples

**4. Diarréia em pacientes com AIDS**
- *Cryptosporidium*
- Amebíase
- Giardíase
- *Isospora belli*
- Herpes simples, citomegalovirus
- Complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*
- *Salmonella typhimurium*
- *Cryptococcus*
- *Candida*
- Enteropatia por AIDS

**5. Diarréia crônica e recorrente**
- Síndrome do intestino irritável
- Doença intestinal inflamatória
- Infecções parasitárias e fúngicas
- Síndromes de má absorção
- Fármacos,[2] aditivos alimentares, sorbitol
- Câncer de cólon
- Diverticulite
- Impactação fecal
- Intoxicação por metais pesados (aguda ou crônica)
- Diarréia relacionada com consumo de leite cru

**6. Diarréia crônica de origem desconhecida (cuja avaliação prévia não conseguiu revelar o diagnóstico)**
- Uso abusivo de laxativos
- Comprometimento da competência do esfíncter do ânus simulando diarréia
- Síndrome de colite microscópica
- Má absorção previamente não-reconhecida
- Síndrome de cólera pseudopancreática
- Má absorção idiopática de líquido
- Diarréia induzida por hipermotilidade
- Tumor neuroendócrino

**7. Incontinência**
- Causas de disfunção do esfíncter:
  - Cirurgia anal para fissuras, fístulas ou hemorróidas
  - Episiotomia ou laceração durante o parto
  - Doença de Crohn anal
  - Neuropatia diabética
- Causas de diarréia: iguais às dos itens 5 e 6

[1]Reproduzido e modificado, com autorização, de Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS: Diarrhea. Em: *Gastrointestinal Disease,* 4ª ed., Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989.

[2]Digitálicos, propranolol, quinidina, diuréticos, colchicina, antibióticos, lactulose, antiácidos, laxativos, agentes quimioterápicos, ácidos biliares, meclomen, e muitos outros. (Ver compêndios farmacológicos para os efeitos adversos de fármacos em uso pelo paciente.)

## Patologia e patogenia

Numerosos fatores contribuintes foram sugeridos no desenvolvimento da doença de Crohn, incluindo microrganismos (bactérias e vírus), fatores dietéticos, fatores genéticos, respostas imunes deficientes e fatores psicossociais. A associação da doença de Crohn com outros distúrbios hereditários conhecidos, como a fibrose cística e a espondilite ancilosante, fornece uma evidência indireta de um componente genético. O intestino normal tem a capacidade de modular respostas inflamatórias manifestadas pelo constante bombardeio com antígenos dietéticos e microbianos no lúmen. Essa modulação pode estar deficiente na doença de Crohn, resultando em inflamação descontrolada. Houve considerável interesse no papel das citocinas, como as interleucinas e o fator de necrose tumoral, na doença de Crohn. Os perfis das citocinas da categoria $T_H1$ foram implicados na doença de Crohn. Os camundongos que carecem de interleucina 10 apresentam um perfil de citocinas $T_H1$ e desenvolvem inflamação do intestino semelhante à doença de Crohn. Nesses animais, bem como em pacientes, a inflamação é reduzida por anticorpos monoclonais dirigidos contra o fator de necrose tumoral $\alpha$. Fatores semelhantes podem contribuir na patogenia da colite ulcerativa, incluindo infecções, alergias a componentes dietéticos, respostas imunes a bactérias e a antígenos próprios e fatores psicossociais. Nos camundongos, a ruptura dos genes do receptor de células T e da citocina IL-2 resulta em doença do trato GI, que se assemelha à colite ulcerativa.

As duas formas de doença intestinal inflamatória apresentam diferenças características e, em muitos casos, exibem considerável superposição no seu modo de apresentação (Quadro 13.12). A característica comum a todas as formas de doença intestinal inflamatória consiste em ulceração da mucosa e inflamação do trato GI, que são indistinguíveis das que podem ocorrer de forma aguda durante a diarréia infecciosa invasiva. Outros fatores, além da presença de produtos gênicos importantes, incluindo agentes infecciosos, alteração das respostas imunes do hospedeiro, lesão intestinal imunologicamente mediada, fatores psicológicos e fatores dietéticos e ambientais, podem contribuir para a via comum final do distúrbio da resposta imune.

## Manifestações clínicas

### A. Doença de Crohn

Tipicamente, a doença de Crohn acomete o íleo distal ou o cólon, embora qualquer região do trato GI, desde a boca até o ânus, possa ser afetada, geralmente de modo descontínuo. A doença de Crohn caracteriza-se por ulceração e inflamação acometendo toda a espessura da parede intestinal, com recidiva da doença em regiões do intestino anteriormente não-afetadas; a doença pode até mesmo acometer o mesentério e linfonodos adjacentes. A combinação de ulceração profunda da mucosa e espessamento submucoso confere à mucosa acometida um aspecto característico de "calçamento de pedras".

As complicações freqüentes da doença de Crohn consistem em perfuração, formação de fístulas, formação de abscessos e obstrução do intestino delgado, embora seja observada uma evolução indolente na maioria dos pacientes. O comprometimento de toda a espessura da parede intestinal pode predispor a essas complicações. O sangramento franco das ulcerações da mucosa pode ser insidioso ou maciço, assim como a **enteropatia perdedora de proteína**. Outra complicação importante consiste em uma possível incidência aumentada de câncer intestinal.

Com freqüência, os pacientes com doença de Crohn manifestam sintomas fora do trato GI, incluindo artrite migratória. São também observados distúrbios inflamatórios da pele, dos olhos e das mucosas, particularmente úlceras aftosas da mucosa bucal. Em 33% dos pacientes com doença de Crohn, são observados distúrbios renais, particularmente nefrolitíase, provavelmente relacionados com o aumento da absorção de oxalato associado à esteatorréia. A amiloidose constitui uma complicação grave da doença de Crohn, assim como a doença tromboembólica. Ambas as complicações provavelmente refletem a natureza sistêmica do processo inflamatório. Com freqüência, os pacientes estão desnutridos e exibem evidências de estados de deficiência.

### B. Colite Ulcerativa

Em contraste com a doença de Crohn, a inflamação na colite ulcerativa restringe-se à mucosa do cólon e do reto. Outrora, acreditava-se que a colite ulcerativa e a doença de Crohn fossem entidades distintas. Esse ponto de vista baseava-se na observação de lesões necróticas características nas criptas de Lieberkühn, do cólon, denominadas abscessos da cripta, em pacientes com colite ulcerativa. Todavia, sabe-se, hoje, que, em 10% dos pacientes, são observadas regiões características tanto da doença de Crohn quanto da colite ulcerativa. As doenças assemelham-se nas suas manifestações (p. ex., diarréia sanguinolenta e má absorção) e em pelo menos algumas das complicações (p. ex., enteropatia perdedora de proteína e desnutrição), refletindo o comprometimento disseminado da mucosa em ambas as entidades. Todavia, como a colite ulcerativa é geralmente limitada à mucosa, a obstrução, a perfuração e a formação de fístulas não constituem complicações típicas. A maioria dos pacientes apresenta doença leve, e, conforme observado na doença de Crohn, alguns pacientes terão apenas um ou dois episódios durante a sua vida. Por motivos desconhecidos, o risco de carcinoma parece ser ainda maior na colite ulcerativa do que na doença de Crohn. O megacólon tóxico é uma complicação da colite ulcerativa que está associada a um elevado risco de perfuração. Sua causa não é conhecida.

Tanto a colite ulcerativa quanto a doença de Crohn podem sofrer remissão após tratamento com agentes antiinflamatórios, como sulfassalazina e glicocorticóides. A história natural de ambas as doenças caracteriza-se por períodos de remissão interrompidos por doença ativa; a terapia clínica durante as exacerbações é direcionada para medidas de suporte e para a indução de remissão. Como essas doenças podem sofrer recidiva após ressecção das regiões acometidas do trato GI, o tratamento cirúrgico limita-se geralmente ao alívio da obstrução ou do sangramento intestinais, potencialmente fatais. Devido à taxa variável de resposta e ao elevado risco de efeitos colaterais, a terapia com agentes imunossupressores, como mercaptopurina e azatioprina, limita-se a casos que não responderam à sulfassalazina e aos glicocorticóides.



### AUTO-AVALIAÇÃO

**63.** *Como a doença intestinal inflamatória distingue-se da diarréia infecciosa?*
**64.** *Quais são as diferenças entre colite ulcerativa e doença de Crohn?*
**65.** *Quais são as complicações da doença intestinal inflamatória?*

***Quadro 13.12*** Semelhanças e diferenças entre a colite ulcerativa e a doença de Crohn[1]

| | Colite ulcerativa | Doença de Crohn |
|---|---|---|
| **Manifestações clínicas** | | |
| Sangramento retal | > 90% | < 50% |
| Diarréia | 10 a 30% | > 70% |
| Massa abdominal | < 1% | 30% |
| Abscessos perianais, trajetos fistulosos e fístulas | 2% | 30% |
| Perfuração intestinal (livre) | 2 a 3% | < 1% |
| Megacólon tóxico | 5 a 10% | < 5% |
| Câncer de cólon | Aumento definido (5%) | Possível aumento |
| Pioderma gangrenoso | < 5% | 1% |
| Eritema nodoso | 5% | 15% |
| Cálculos renais | < 5% (cálculos de ácido úrico) | 10% (cálculos de oxalato) |
| Estomatite | 10% | 10% |
| Ulceração aftosa | 4% | 4% |
| Uveíte | 45% | 5 a 10% |
| Espondilite | < 5% | 15 a 20% |
| Artrite periférica | 10% | 20% |
| Tromboembolia com aumento das plaquetas e aumento da atividade coagulante | Ocorre | Ocorre |
| **Achados radiológicos, endoscópicos e patológicos** | | |
| Comprometimento retal | Quase 100% | < 50% |
| Úlceras | Superficiais, múltiplas<br>Irregulares | Úlceras solitárias no reto<br>Úlceras lineares, serpiginosas e aftóide<br>Úlceras "em botão-de-colarinho" |
| Abscessos da cripta, pseudopólipos, células caliciformes diminuídas | > 70% | < 40% |
| Agregados linfóides e granulomas não-caseosos | < 10% | 60 a 70% |
| Extensão da doença | Mucosa e contínua | Transmural e descontínua com "lesões salteadas" |
| Comprometimento do íleo | Inespecífico, com inflamação leve e dilatação (ileíte por contracorrente) | Úlceras, fissuras e estenose |
| Esteatose hepática | 39 a 40% | 30 a 40% |
| Pericolangite | 30% | 20% |
| Colangite esclerosante | 30% | 20 a 30% |
| Cirrose | Rara | < 1% |
| Cálculos biliares | Raros | 10 a 15% |
| **Tratamento** | | |
| Geral | De suporte e sintomático | De suporte e sintomático |
| Definitivo (farmacológico) | Sulfassalazina, mesalamina ou olsalazina e corticosteróides | Sulfassalazina, corticosteróides, mercaptopurina |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Gopalswamy N: Inflammatory bowel disease. Em: *Clinical Medicine: Selected Problems With Pathophysiologic Correlations*. Barnes HV *et al.* (editores). Year Book, 1988.

# DOENÇA DIVERTICULAR

## Apresentacão clínica

Quase 80% dos pacientes com doença diverticular são assintomáticos, exceto pela prisão de ventre crônica. Entre os que desenvolvem outros sintomas, o quadro mais comum consiste em dor abdominal inferior em cólica intermitente e imprevisível. Outros aspectos da apresentação dependem de qual das duas principais complicações da doença diverticular é apresentada pelo paciente.

O paciente com diverticulite (ver discussão adiante) pode apresentar febre e sinais e sintomas de irritação peritonial (defesa, hipersensibilidade de rebote, ausência de sons intestinais). O paciente que desenvolve sangramento diverticular pode apresentar fezes francamente sanguinolentas ou fezes positivas para sangue oculto.

## Etiologia

A doença diverticular (diverticulose) resulta de uma deformidade adquirida do cólon, em que a mucosa e a submucosa sofrem herniação através da muscular subjacente (Fig. 13.22). Trata-se de uma doença da moderna vida afluente. A doença diverticular, que era uma raridade no início do século XX, acomete, hoje, 10% da população norte-americana. Sua incidência aumenta com a idade, começando em torno dos 40 anos. Os estudos epidemiológicos sugerem que o consumo de alimentos altamente refinados e de uma dieta com menor quantidade de fibras, com conseqüente aumento na prevalência de prisão de ventre crônica, é responsável pela prevalência aumentada de doença diverticular.

## Patologia e patogenia

### A. Diverticulose

Os divertículos adquiridos ocorrem, em sua maioria, no cólon; o cólon sigmóide é acometido em 95% dos casos. Acredita-se que fatores tanto estruturais quanto funcionais possam contribuir para o desenvolvimento da diverticulose. Acredita-se também que as anormalidades observadas no tecido conjuntivo da parede colônica constituam a base estrutural da diminuição da resistência à herniação da mucosa e da submucosa (Fig. 13.22). Por conseguinte, os indivíduos com doenças genéticas que envolvem o tecido conjuntivo, como as síndromes de Ehlers-Danlos e de Marfan, caracterizam-se pelo aparecimento de doença diverticular em uma idade muito mais jovem. Acredita-se que a anormalidade funcional esteja relacionada com a prisão de ventre crônica e com o desenvolvimento de um gradiente de pressão transmural do lúmen do cólon para o espaço peritonial, em conseqüência da contração muscular vigorosa da parede colônica. Essa anormalidade funcional é provavelmente devida à mudança dos hábitos dietéticos; a diminuição da fibra dietética torna mais difícil a propulsão das fezes em uma pressão transmural normal. Acredita-se também que esse aumento da contração muscular, que contribui para o desenvolvimento da doença diverticular, provoca a dor abdominal que constitui o principal sintoma da doença diverticular não-complicada. A dor pode durar de várias horas a dias, com súbito alívio com a passagem de flato ou fezes. A prisão de ventre ou a diarréia e a flatulência constituem achados comuns durante esses episódios, sugerindo a existência de uma relação entre a síndrome do intestino irritável e o desenvolvimento de diverticulose. O tratamento da dor da doença diverticular com opióides está contra-indicado, visto que esses fármacos elevam diretamente a pressão intraluminal, podendo, desse modo, aumentar o risco de perfuração.

### B. Sangramento Diverticular

Os ramos das artérias intramurais colônicas estão estreitamente associados ao saco diverticular, levando, presumivelmente, à ocorrência de ruptura ocasional e sangramento. Esta é a causa mais comum de sangramento GI inferior maciço no indivíduo idoso. Tipicamente, o sangramento diverticular é indolor, e não se acredita que esteja associado a qualquer foco de inflamação.

### C. Diverticulite

Essa complicação mais comum da diverticulose surge quando ocorre uma área focal de inflamação na parede de um divertículo, em resposta à irritação causada por material fecal. O paciente apresenta sintomas de dor abdominal e febre, com risco de evolução para a formação de abscesso, com ou sem

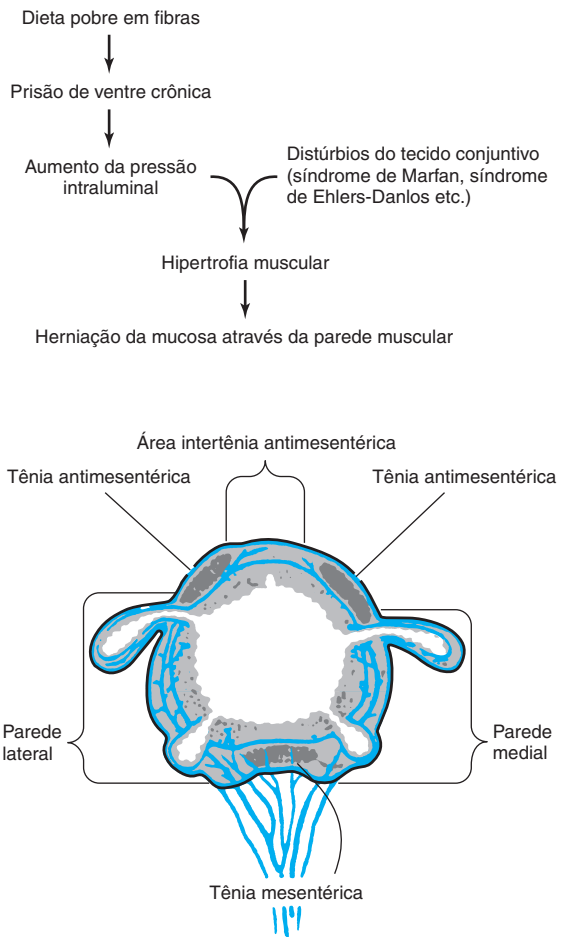



***Fig. 13.22*** **Em cima:** fisiopatologia da doença diverticular. **Embaixo:** corte transversal do cólon, mostrando os principais pontos de formação de divertículos entre as tênias mesentérica e antimesentérica. (Reproduzido, com autorização, de Goligher JC: *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*, 4ª ed., Baillière Tyndall, 1980.)

perfuração. Em geral, as perfurações são autocontidas, porém existe um elevado potencial de formação subseqüente de fístulas e obstrução intestinal.

### Manifestações clínicas

Cerca de 20% de todos os indivíduos com doença diverticular desenvolvem uma das duas principais complicações observadas — sangramento diverticular ou diverticulite — que devem ser diferenciadas do carcinoma, da doença intestinal inflamatória e da lesão isquêmica em conseqüência de aterosclerose difusa.



### AUTO-AVALIAÇÃO

**66.** *Onde ocorre a maioria dos divertículos no trato GI?*

**67.** *Quais são os fatores predisponentes que contribuem para o desenvolvimento da doença diverticular?*

**68.** *Quais são as principais complicações da doença diverticular?*

## SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

A síndrome do intestino irritável constitui a causa mais comum de encaminhamento do paciente ao gastroenterologista. Caracteriza-se por alteração dos hábitos intestinais, com dor abdominal na ausência de qualquer processo patológico orgânico detectável ou de quaisquer anormalidades específicas estruturais ou de motilidade.

A principal característica da síndrome do intestino irritável consiste em uma alteração dos hábitos intestinais, com diarréia alternando com prisão de ventre. A dor abdominal, que pode ser causada por espasmos intestinais, também é comum em todos os pacientes com síndrome do intestino irritável. Outra manifestação comum é a ocorrência de desconforto ou distensão abdominal. Os gases intraluminais podem resultar do ar deglutido, da absorção diminuída de gases e da fermentação bacteriana, embora a causa na síndrome do intestino irritável não seja conhecida. O estresse parece ter uma influência considerável sobre esses sintomas. Com freqüência, os sintomas da síndrome do intestino irritável surgem durante ou após um evento estressante, e os eventos estressantes no início da vida podem predispor ao desenvolvimento da síndrome do intestino irritável.

Grande parte dos conhecimentos relativos à fisiopatologia da síndrome do intestino irritável provém de estudos de motilidade. Nos indivíduos normais, ocorrem contrações peristálticas de alta amplitude 6 a 8 vezes/dia. Nos pacientes com síndrome do intestino irritável que apresentam prisão de ventre, a freqüência das contrações peristálticas de alta amplitude no intestino encontra-se diminuída em comparação com os indivíduos normais, sugerindo que a prisão de ventre pode ser devida a uma redução da motilidade. Além disso, pode ocorrer hiperalgesia visceral em pacientes com síndrome do intestino irritável. Nesses pacientes, a distensão do cólon com balão até atingir um grau que não é doloroso nos indivíduos normais, pode induzir dor, indicando hiperalgesia visceral.

A síndrome do intestino irritável é um distúrbio complexo, cuja etiologia não está bem esclarecida. Foram propostas diversas teorias para explicar o distúrbio, incluindo alterações na sensibilidade dos sistemas nervosos extrínseco e intrínseco do intestino, que podem contribuir para uma sensação exagerada de dor e controle anormal da motilidade e da secreção intestinais. Embora não haja nenhuma inflamação visível do intestino, foi relatado um aumento do influxo de células inflamatórias (mastócitos) no cólon de indivíduos afetados, bem como destruição dos neurônios entéricos. De acordo com uma teoria proposta, a síndrome do intestino irritável desenvolve-se em conseqüência de um episódio anterior e resolvido de inflamação intersticial. Em animais de laboratório, a indução de inflamação intestinal provoca hiperalgesia visceral e alteração da motilidade e da secreção intestinais, que persistem por muitos meses após a resolução da inflamação. Pode-se observar um mecanismo semelhante em um subgrupo de pacientes que desenvolvem a síndrome do intestino irritável após uma infecção que provoca inflamação intestinal.



### AUTO-AVALIAÇÃO

**69.** *Cite três características da síndrome do intestino irritável.*

**70.** *Quais são os possíveis fatores na patogenia da síndrome do intestino irritável?*



### ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

#### CASO 43

*Uma mulher de 32 anos de idade procura o seu médico com queixa de sensação de queimação persistente no tórax e na parte superior do abdome. Os sintomas agravam-se à noite enquanto está deitada e após as refeições. Para ajudar a pegar no sono, procurou tomar chocolate quente. É fumante e recorre freqüentemente a benzodiazepínicos para a sua insônia. Percebe um gosto azedo na boca todas as manhãs. O exame físico apresenta-se normal.*

Questões

**A.** *Qual o mecanismo patogênico de seu distúrbio GI?*

**B.** *Como o seu estilo de vida pode ter impacto nos sintomas dessa paciente?*

**C.** *Cite algumas complicações da doença por refluxo esofágico crônica.*

#### CASO 44

*Um homem de 74 anos de idade com osteoartrite grave chega ao pronto-socorro com dois episódios de melena (fezes alcatroadas) sem hematoquezia (sangue vermelho vivo nas fezes) ou hematêmese (vômitos sanguinolentos).*

*Toma 600 mg de ibuprofeno, 3 vezes/dia, para controlar a dor da artrite. Nega o consumo de álcool. Ao exame, a pressão arterial é de 150/70 mm Hg, e o pulso em repouso, de 96/min. Observa-se uma hipersensibilidade mínima do epigástrio à palpação. O toque retal revela a presença de fezes alcatroadas na abóbada, grosseiramente positivas para sangue oculto. A endoscopia revela uma úlcera gástrica de 3 cm. Identifica-se a presença de* Helicobacter pylori *em biopsias da úlcera.*

Questões

**A.** *Cite alguns dos mecanismos propostos para a doença ácido-péptica, e, especificamente, para a doença ulcerosa gástrica.*

**B.** *Como o uso de analgésicos por esse paciente pode predispô-lo à doença ácido-péptica?*

**C.** *Qual o papel desempenhado pela infecção por* H. pylori *na patogenia da doença ulcerosa? Como essa infecção deve ser considerada no tratamento desse paciente?*

## CASO 45

*Um homem de 67 anos de idade com diabetes tipo 2 é examinado pelo seu médico devido à ocorrência freqüente de náuseas, distensão e diarréia intermitente no decorrer das 2 semanas anteriores. Tipicamente, os vômitos ocorrem cerca de 1 a 2 h após a ingestão de alimento. O paciente declara que, no ano passado, passou a ficar cada vez mais deprimido depois da morte da esposa, seguindo com menos rigor o seu esquema de hipoglicemiantes orais e a insulina à tarde. O paciente também relata um agravamento da dor neuropática nos pés de 6 meses de duração. A glicemia em jejum na punção digital é de 253 mg/dℓ.*

Questões

**A.** *De que maneira o diabetes pode contribuir para o desenvolvimento de gastroparesia? O controle inadequado desse paciente pode constituir uma causa ou conseqüência da gastroparesia?*

**B.** *Como o esvaziamento gástrico tardio pode causar diarréia?*

## CASO 46

*Em um cruzeiro pelo mar do Caribe, vários passageiros apresentaram início agudo de diarréia não-sanguinolenta aproximadamente 24 h após a sua excursão em uma pequena aldeia do México, onde provaram a comida do local. Esses passageiros negam a ocorrência de febre, náuseas ou vômitos, porém relatam oito a 10 evacuações de fezes aquosas por dia, apesar da anorexia significativa. Não há leucócitos nas amostras de sangue dos passageiros acometidos. Identifica-se uma infecção por* E. coli *enterotoxigênica durante a investigação de um surto. Os sintomas são autolimitados na maioria dos passageiros afetados, observando-se uma melhora depois de 48 h.*

Questões

**A.** *Qual é o mecanismo da diarréia atribuível a essa infecção?*

**B.** *Que pistas clínicas podem ajudá-lo a distinguir o tipo de diarréia?*

**C.** *Como esses passageiros devem ser tratados?*

## CASO 47

*Um homem de 42 anos de idade, com doença de Crohn de longa duração, chega ao pronto-socorro com uma história de 1 dia de distensão abdominal crescente, dor e prisão de ventre. Tem náuseas e vomitou material bilioso. Não tem nenhuma história pregressa de cirurgia abdominal e sofreu duas exacerbações de sua doença neste ano. Apresenta-se febril, com temperatura de 38,5°C. O exame revela múltiplas úlceras aftosas orais, ruídos intestinais hiperativos, e distensão franca e hipersensibilidade difusa do abdome, sem massa apreciável. As radiografias do abdome revelam múltiplos níveis hidroaéreos no intestino delgado, com quantidade mínima de gás no cólon compatível com obstrução do intestino delgado.*

Questões

**A.** *Descreva a importância das úlceras aftosas orais na distribuição da doença de Crohn.*

**B.** *Que fatores se acredita estejam envolvidos na patogenia da doença de Crohn? Qual a evidência que sustenta o papel das citocinas na patogenia dessa doença?*

**C.** *Quais as complicações GI da doença de Crohn?*

**D.** *Descreva algumas das manifestações extra-intestinais da doença de Crohn.*

## CASO 48

*Uma mulher de 76 anos de idade com prisão de ventre crônica relata uma história de 4 dias de dor abdominal "incômoda" no quadrante inferior esquerdo, classificada como 7/10, acompanhada de febre baixa e náuseas. Uma colonoscopia efetuada há 2 anos revelou doença diverticular sigmóide. Ao exame, a paciente tem uma temperatura de 38,6°C. O abdome apresenta uma massa hipersensível de 3 × 2 cm no quadrante inferior esquerdo. Os ruídos intestinais são normais. As fezes são positivas para sangue oculto. Uma seriografia abdominal revela um padrão de gases intestinais compatível com íleo, sem nenhuma evidência de ar peritonial livre. A TC contrastada do abdome e da pelve revela filamentos de gordura pericolônica, sem qualquer evidência de abscesso. São administrados antibióticos e líquidos intravenosos, com melhora significativa dos sintomas.*

Questões

**A.** *Descreva a patogenia da doença diverticular.*

**B.** *Por que os opióides devem ser evitados no tratamento da dor abdominal dessa paciente?*

**C.** *Quais são as complicações da doença diverticular?*

# BIBLIOGRAFIA

### *Geral*

Berthoud HR *et al*: Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract. Neurogastroenterol Motil 2004; 16(suppl 1):28.

Dockray GJ *et al*: The gastrins: Their production and biological activities. Annu Rev Physiol 2001;63:119.

Furness JB *et al*: Intrinsic primary afferent neurons and nerve circuits within the intestine. Prog Neurobiol 2004;72:143.

Kunze WA, Furness JB: The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. Annu Rev Physiol 1999;61:117.

Mawe GM *et al:* Changes in enteric neural circuitry and smooth muscle in the inflamed and infected gut. Neurogastroenterol Motil 2004;16(suppl 1):133.

Raybould HE *et al*: Sensory mechanisms: Transmitters, modulators and reflexes. Neurogastroenterol Motil 2004;16(suppl 1):60.

Sachs G *et al*: The gastric biology of *Helicobacter pylori*. Annu Rev Physiol 2003;65:349.

Sanders KM *et al*: Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: From bench to bedside: IV. Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of interstitial cells of Cajal. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002;282:G747.

Ward SM, Sanders KM: Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: From bench to bedside: I. Functional development and plasticity of interstitial cells of Cajal networks. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001;281:G602.

Ward SM *et al*: Role of interstitial cells of Cajal in neural control of gastrointestinal smooth muscles. Neurogastroenterol Motil 2004; 16(suppl 1):112.

Yao X, Forte JG: Cell biology of acid secretion by the parietal cell. Annu Rev Physiol 2003;65:103.

### Doença GI

Bujanda L: The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. Am J Gastroenterol 2000;95:3374.

Dunne C: Adaptation of bacteria to the intestinal niche: Probiotics and gut disorder. Inflamm Bowel Dis 2001;7:136.

Horwitz BJ, Fisher RS: The irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2001; 344:1846.

Kasper DL *et al*: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. McGraw-Hill, 2004.

Krause W, DuBois RN: Eicosanoids and the large intestine. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2000;61:145.

McColl KE *et al*: *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:687.

Montecucco C, Rappuoli R: Living dangerously: How *Helicobacter pylori* survives in the human stomach. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:457.

Nakazato M: Guanylin family: New intestinal peptides regulating electrolyte and water homeostasis. J Gastroenterol 2001;36:219.

Peters HP *et al*: Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. Gut 2001;48:435.

Rayner CK *et al*: Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. Diabetes Care 2001;24:371.

Smith RP: Lower gastrointestinal disease in women. Obstet Gynecol Clin North Am 2001;28:351.

Tsukimi Y, Okabe S: Recent advances in GI pathophysiology: Role of heat shock proteins in mucosal defense and ulcer healing. Biol Pharm Bull 2001;24:1.

### Acalasia e refluxo esofágico

Bennett J: ABC of the upper gastrointestinal tract. Oesophagus: Atypical chest pain and motility disorders. BMJ 2001;323:791.

Buttar NS, Falk GW: Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett esophagus. Mayo Clin Proc 2001;76:226.

Richter JE: Oesophageal motility disorders. Lancet 2001;358:823.

Waring JP: Nonerosive reflux disease. Semin Gastrointest Dis 2001;12:33.

### Doença ácido-péptica

Arlt GD, Leyh M: Incidence and pathophysiology of peptic ulcer bleeding. Langenbecks Arch Surg 2001;386:75.

Bytzer P, Talley NJ: Dyspepsia. Ann Intern Med 2001;134(9, Pt 2):815.

Calam J, Baron JH: Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. BMJ 2001;323:980.

Levenstein S: Peptic ulcer at the end of the 20th century: Biological and psychological risk factors. Can J Gastroenterol 1999;13:753.

Schnitzer TJ: Cyclooxygenase-2-specific inhibitors: Are they safe? Am J Med 2001;110(1A):46S.

### Gastroparesia e íleo

Koch KL: Diabetic gastropathy: Gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus: A review of symptoms, pathophysiology, and treatment. Dig Dis Sci 1999;44:1061.

Luckey A *et al*: Mechanisms and treatment of postoperative ileus. Arch Surg 2003;138:206.

Rayner CK *et al*: Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. Diabetes Care 2001;24:371.

Shen B, Soffer EE: A review of diabetic gastropathy. Compr Ther 2001; 27:56.

### Colelitíase

Donovan JM: Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. Gastroenterol Clin North Am 1999;28:75.

Mulholland MW: Progress in understanding acalculous gallbladder disease. Gastroenterology 2001;120:570.

### Diarréia

Barrett KE, Keely SJ: Chloride secretion by the intestinal epithelium: Molecular basis and regulatory aspects. Annu Rev Physiol 2000;62:535.

Hartmann JT, Bokemeyer C: Diarrhea and constipation. Antibiot Chemother 2000;50:184.

Holt PR: Diarrhea and malabsorption in the elderly. Gastroenterol Clin North Am 2001;30:427.

### Doença intestinal inflamatória

Andus T, Gross V: Etiology and pathophysiology of inflammatory bowel disease—Environmental factors. Hepatogastroenterology 2000;47:29.

Chutkan RK: Inflammatory bowel disease. Prim Care 2001:28:539.

Jobin C, Sartor RB: NF-kappaB signaling proteins as therapeutic targets for inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis 2000;6:206.

Kubes P, McCafferty DM: Nitric oxide and intestinal inflammation. Am J Med 2000;109:150.

Miller M, Windsor A: Ulcerative colitis. Hosp Med 2000;61:698.

Okabe N: The pathogenesis of Crohn's disease. Digestion 2001;63(suppl 1):52.

Papadakis KA, Targan SR: Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Annu Rev Med 2000;51:289.

Schreiber S: Inflammatory bowel disease: Immunologic concepts. Hepatogastroenterology 2000;47:15.

Shanahan F: Probiotics and inflammatory bowel disease: Is there a scientific rationale? Inflamm Bowel Dis 2000;6:107.

Podolsky DK: The future of IBD treatment. J Gastroenterol 2003;38(suppl 15):63.

Podolsky DK: Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2002;347:417.

### Doença diverticular

Stollman NH, Raskin JB: Diverticular disease of the colon. J Clin Gastroenterol 1999;29:241.

Young-Fadok TM *et al*: Colonic diverticular disease. Curr Probl Surg 2000;37:457.

### Síndrome do intestino irritável

Mayer EA: Inflammation in irritable bowel syndrome: Curiosity or culprit. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39(suppl 3):S751.

Mayer EA, Collins SM: Evolving pathophysiologic models of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2002;122:2032.

# Doença hepática

# 14

*Tung T. Nguyen, MD e Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD*

Embora numerosos agentes patogênicos e processos diferentes possam afetar o fígado (Quadro 14.1), eles geralmente se manifestam no indivíduo por um número limitado de achados, que podem ser identificados através da avaliação de alguns parâmetros-chave. A doença hepática pode ser aguda ou crônica, focal ou difusa, leve ou grave e reversível ou irreversível. Os casos de **doença hepática aguda** (p. ex., causada por hepatite viral) são, em sua maioria, muito discretos a ponto de nunca serem diagnosticados. Os sintomas transitórios de fadiga, perda do apetite e náuseas freqüentemente são atribuídos a outras causas (p. ex., gripe), e as anormalidades bioquímicas menores referentes ao fígado, que seriam identificadas em exames de sangue, não são descobertas. O paciente recupera-se sem qualquer conseqüência clínica duradoura. Em outros casos de lesão hepática aguda, os sinais e os sintomas são graves o suficiente para exigir assistência médica. Toda a diversidade de funções do fígado ou apenas algumas dessas funções podem ser afetadas, como no caso de lesão hepática causada por certos fármacos que produzem comprometimento isolado da função do fígado na formação da bile (**colestase**). Em certas ocasiões, causas virais e outras causas de lesão hepática aguda ocorrem de modo intenso, resultando em morte maciça dos hepatócitos. Essa síndrome de **insuficiência hepática fulminante** está associada a uma elevada taxa de mortalidade; entretanto, se o paciente sobreviver, a função hepática normaliza-se, não havendo nenhuma evidência residual de hepatopatia.

A lesão hepática pode prosseguir após o episódio agudo inicial ou pode ser recorrente (**hepatite crônica**). Em alguns casos de hepatite crônica, a função hepática permanece estável, ou o processo mórbido finalmente regride por completo. Em outros casos, observa-se uma deterioração progressiva e irreversível da função hepática.

A **cirrose** representa, em última análise, a conseqüência de lesão hepática progressiva. Pode ocorrer cirrose em um subgrupo de casos de hepatite crônica que não regridem de modo espontâneo, ou após episódios repetidos de lesão hepática aguda, como no caso do alcoolismo crônico. Na cirrose, o fígado torna-se duro, retraído e nodular e exibe comprometimento de suas funções e reserva diminuída, devido a uma redução na quantidade de tecido hepático funcional. Mais importante ainda é a alteração da física do fluxo sanguíneo, com conseqüente elevação da pressão na veia porta. Em conseqüência, o sangue é *desviado ao redor* do fígado, em lugar de ser *filtrado através* dele. Esse fenômeno, denominado **derivação portossistêmica**, tem profundos efeitos sobre a função de vários sistemas orgânicos e prepara o terreno para a ocorrência de certas complicações devastadoras da doença hepática, que são descritas adiante.

Embora a doença hepática produzida por muitas causas diferentes possa se manifestar de uma mesma maneira, o inverso também é verdadeiro (*i. e.*, uma determinada doença hepática resultante de causas específicas pode ter formas notavelmente diferentes de apresentação em diferentes pacientes). Por exemplo, considere dois pacientes com hepatite viral aguda: um deles pode apresentar olhos e pele de coloração amarela — uma manifestação de comprometimento da função hepática —, sem qualquer queixa, a não ser a ocorrência de prurido, fadiga e perda de apetite, enquanto o outro pode ser levado ao pronto-socorro em estado agonizante, com sangramento GI intenso e encefalopatia. Essas variações na gravidade da doença hepática devem-se, provavelmente, a fatores genéticos, imunológicos e ambientais (incluindo, talvez, nutricionais) que, hoje, não estão bem elucidados.

As conseqüências da hepatopatia podem ser reversíveis ou irreversíveis. As que surgem diretamente em razão de uma lesão aguda das células funcionais do fígado, mais notavelmente dos **hepatócitos**, sem destruição da capacidade de regeneração do fígado, são geralmente reversíveis. Como muitos órgãos do corpo, o fígado normalmente possui uma enorme capacidade de reserva para as várias reações bioquímicas que ele realiza, bem como a capacidade de regenerar células totalmente diferenciadas e, portanto, de se recuperar por completo de uma lesão aguda. Por conseguinte, apenas nos casos mais fulminantes ou na doença terminal é que existe um número insuficiente de hepatócitos residuais para manter uma função hepática essencial mínima. Com mais freqüência, os pacientes exibem sinais transitórios de necrose das células hepáticas e distúrbio da função, seguidos de recuperação completa. Os sinais e os sintomas desse tipo de lesão hepática aguda podem ser mais bem interpretados como comprometimento das funções bioquímicas normais do fígado.

Outras conseqüências da doença hepática são irreversíveis, sendo tipicamente observadas no paciente com cirrose. Essas conseqüências são mais bem compreendidas como resultado da derivação portossistêmica do fluxo sanguíneo. Incluem uma elevada sensibilidade a substâncias nocivas absorvidas pelo trato GI (encefalopatia), risco aumentado de sangramento GI intenso (desenvolvimento de varizes e coagulopatia) e má absorção de gordura nas fezes (em conseqüência da redução do fluxo biliar). Em contraste com as conseqüências da hepatite aguda, as da cirrose são, em geral, irreversíveis. Entretanto, algumas dessas conseqüências são passíveis de tratamento. Os pacientes com cirrose comumente apresentam lesão hepática aguda superposta (p. ex., causada por consumo excessivo de álcool ou exposição a outras drogas). Como apresentam uma diminuição da massa dos hepatócitos e uma reserva funcional muito menor, esses pacientes são mais sensíveis à lesão hepática aguda do que os indivíduos com fígado normal.

***Quadro 14.1*** Categorias de doenças hepáticas por apresentação[1]

**Colestase**
- Reações a certas classes de fármacos (incluindo esteróides anabólicos, anticoncepcionais orais, fenotiazinas, eritromicinas, hipoglicemiantes orais e agentes antitireoidianos)
- Causas diretas (atresia biliar intra-hepática, colangiocarcinoma, hepatite viral, hepatite alcoólica, cirrose biliar primária, pericolangite)
- Causas secundárias (pós-operatório, endotoxinas, nutrição parenteral total, crise falciforme, hipofisectomia, algumas porfirias)

**Hepatite aguda**
- Viral e bacteriana, incluindo os vírus das hepatites A, B, C, D e E, herpesvírus simples, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus da febre amarela, brucela, leptospira
- Reações a certas classes de fármacos (anestésicos, tais como halotano, anticonvulsivantes, como a fenitoína, anti-hipertensivos, como a metildopa, agentes quimioterápicos, como a isoniazida e diuréticos tiazídicos, como hidroclorotiazida)
- Venenos (como etanol); reações a drogas

**Insuficiência hepática fulminante**
- Infecções (pelos vírus das hepatites A, B e D, vírus da febre amarela, citomegalovírus; herpesvírus simples e *Coxiella burnetii*)
- Venenos e toxinas, substâncias químicas, fitoterápicos e fármacos (toxina de *Amanita phalloides*, fósforo, etanol; solventes, incluindo tetracloreto de carbono e dimetilformamida; anestésicos, incluindo halotano; analgésicos, incluindo acetaminofeno; antimicrobianos, incluindo tetraciclina e isoniazida; e outros fármacos, incluindo metildopa, inibidores da monoaminoxidase, valproato, metilenodioximetanfetamina [*Estasy*])
- Isquemia e hipoxia (oclusão vascular, insuficiência circulatória, intermação, sepse por Gram-negativos com choque, insuficiência cardíaca congestiva, tamponamento pericárdico, síndrome de Budd-Chiari)
- Anomalias metabólicas diversas (esteatose hepática aguda da gravidez, síndrome de Reye, doença de Wilson, galactosemia, tirosinemia)

**Hepatite crônica**
- Hepatite viral (tipos B, C e D)
- Distúrbios auto-imunes primários (hepatite crônica auto-imune idiopática, cirrose biliar primária e colangite esclerosante)
- Induzida por agentes terapêuticos (metildopa, nitrofurantoína, laxativos contendo oxifenisatina)
- Doenças genéticas (doença de Wilson, deficiência de $\alpha_1$-antiprotease)
- Distúrbios infiltrativos (sarcoidose, amiloidose, hemocromatose)

**Cirrose**
- Infecciosa (hepatites virais tipos B, C e D e toxoplasmose)
- Doenças genéticas (doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de $\alpha_1$-antiprotease, doenças de armazenamento do glicogênio, síndrome de Fanconi, fibrose cística)
- Fármacos e venenos (p. ex., metotrexato, álcool)
- Diversas (sarcoidose, doença de enxerto *versus* hospedeiro, doença intestinal inflamatória, fibrose cística, derivação jejunoileal, diabetes melito)

**Doenças focais ou extrínsecas, com manifestações variáveis no fígado**
- Vasculares (trombose da veia hepática, oclusão por parasitos como equinococos ou esquistossomos)
- Biliares (obstrução ductal decorrente de cálculos, ou tumor, ou infecção bacteriana)
- Infecciosas (sepse sistêmica; abscessos bacterianos, fúngicos ou parasitários)
- Doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose)
- Doenças infiltrativas (hemocromatose, amiloidose, doença de Gaucher e outras doenças de depósito lisossomal, linfoma)

[1]Modificado de Isslebacher KJ, Podolsky DK: Biological and clinical approach to liver disease. Em: *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 12ª ed., Wilson JD et al., (editores). McGraw-Hill, 1991.

## AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Quais os parâmetros que devem ser considerados na avaliação de um paciente com doença hepática?*
2. *Que fatores podem determinar a diferença na gravidade de uma doença hepática entre dois pacientes com hepatite aguda produzida pela mesma causa?*
3. *De que maneira o paciente com cirrose subjacente, que apresenta hepatite aguda, tende a ser diferente do paciente com fígado previamente normal e hepatite aguda?*

# ESTRUTURA E FUNÇÃO DO FÍGADO

## ANATOMIA, HISTOLOGIA E BIOLOGIA CELULAR

O fígado localiza-se no quadrante superior direito do abdome, no espaço peritonial, logo abaixo do lado direito do diafragma e sob a caixa torácica (Fig. 14.1). Pesa cerca de 1.400 g no adulto e é recoberto por uma cápsula fibrosa. Recebe quase 25% do débito cardíaco, ou seja, aproximadamente 1.500 m$\ell$ de fluxo sanguíneo por minuto, através de duas fontes: o fluxo venoso da **veia porta**, que é crucial para o desempenho do fígado nas funções corporais, e o fluxo arterial da **artéria hepática**, que é importante para a oxigenação do fígado e que supre o sistema biliar. Esses vasos convergem no interior do fígado, e o fluxo sanguíneo conjunto deságua nas denominadas **veias centrais** (também conhecidas como veias terminais) que drenam na veia hepática e, por fim, na veia cava inferior.

A veia porta transporta sangue venoso do intestino delgado, rico em nutrientes recém-absorvidos — bem como fármacos e toxinas —, diretamente para o fígado. A drenagem venosa pancreática, rica em hormônios pancreáticos (insulina, glucagon, somatostatina e polipeptídio pancreático), também flui para a veia porta antes de penetrar no fígado. A veia porta forma um leito capilar especializado, assegurando aos hepatócitos serem banhados diretamente por sangue portal. Em parte devido a esse sistema de suprimento sanguíneo, o fígado é um local por excelência de disseminação metastática de câncer, particularmente do trato GI, da mama e do pulmão.

### Conceitos de organização do fígado

A substância (**parênquima**) do fígado é organizada em placas de hepatócitos situados dentro de uma estrutura de células de sustentação, denominadas **células reticuloendoteliais**

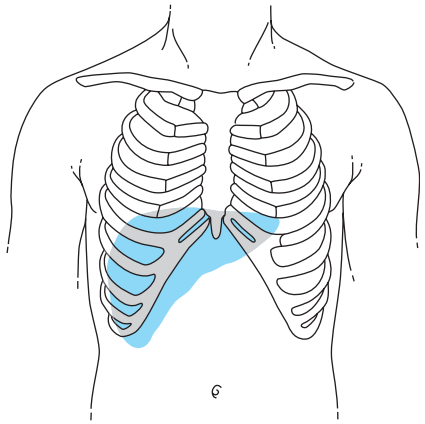


***Fig. 14.1*** **Localização do fígado.** (Reproduzido, com autorização, de Wolf DC: Evaluation of the size, shape and consistency of the liver. Em: *Clinical Methods*, 3ª ed., Walker HK, Hall WD, Hurst JW [editores]. Butterworth, 1990.)

(Fig. 14.2A). Em geral, as placas de hepatócitos têm uma espessura formada por apenas uma célula, e cada placa é separada da outra por espaços vasculares, denominados **sinusóides**. Nesses sinusóides, o sangue proveniente da artéria hepática é misturado com o sangue da veia porta em direção à veia central. A rede de células reticuloendoteliais onde residem os hepatócitos inclui diversos tipos celulares, entre os quais os de maior importância são as **células endoteliais**, que compõem as paredes dos sinusóides; macrófagos especializados, denominados **células de Kupffer**, que estão ancoradas no espaço sinusoidal; e células estreladas ou **lipócitos**, células de armazenamento de lipídios envolvidas no metabolismo da vitamina A, que se localizam entre os hepatócitos e as células endoteliais. Cerca de 30% de todas as células do fígado consistem em células reticuloendoteliais, e, destas, cerca de 33% são constituídas por células de Kupffer. Todavia, como as células reticuloendoteliais são menores do que os hepatócitos, o sistema reticuloendotelial responde por apenas 2 a 10% da proteína total do fígado. As células reticuloendoteliais representam muito mais do que uma simples estrutura para os hepatócitos. Desempenham funções específicas, incluindo fagocitose e secreção de citocinas, e comunicam-se entre si, bem como com os hepatócitos. Sua disfunção contribui para a necrose dos hepatócitos na doença hepática aguda e para a fibrose hepática observada na hepatopatia crônica.

### A. Lóbulos

Ao microscópio com pequeno aumento, a arquitetura do fígado vem sendo tradicionalmente descrita em termos de **lóbulo** (Fig. 14.2B). Séries de placas de hepatócitos estão organizadas em torno de veias centrais individuais, formando hexágonos, com **tríades** ou **espaços portais** (estruturas semelhantes a bainhas, contendo uma vênula portal, uma arteríola hepática e um canalículo biliar) em seus ângulos. Os hepatócitos adjacentes à tríade portal são denominados **placa limitante**. A ruptura da placa limitante constitui um importante marcador diagnóstico de algumas formas de doença hepática imunologicamente mediada. Essa ruptura pode ser observada em biopsias de fígado de pacientes com doença hepática de etiologia desconhecida.

### B. Zonalidade Funcional

Em termos fisiológicos, é mais conveniente considerar a arquitetura do fígado com base na direção portal-central do fluxo sanguíneo: o sangue que penetra nos sinusóides a partir de uma vênula portal terminal ou arteríola hepática passa, em primeiro lugar, pelos hepatócitos de localização mais próxima desses vasos (denominados hepatócitos da zona 1) e, a seguir, segue o seu fluxo pelos hepatócitos da zona 2 (assim denominados por não serem os primeiros hepatócitos perfundidos pelo sangue que penetra no parênquima hepático). Os últimos hepatócitos alcançados pelo sangue antes deste desaguar na veia central são denominados hepatócitos da zona 3. Por conseguinte, a organização microscópica do fígado pode ser considerada em termos de zonas funcionais. O **ácino** do fígado é definido como a unidade de tecido hepático ao redor da vênula portal e arteríola hepática, cujos hepatócitos formam anéis concêntricos de células, seguindo a ordem com que entram em contato com o sangue portal, do primeiro ao último (Fig. 14.2C). Os hepatócitos em ambos os extremos do ácino (zonas 1 e 3) parecem diferir tanto na sua atividade enzimática quanto nas suas funções fisiológicas. Os hepatócitos da zona 1, expostos a concentrações mais altas de oxigênio, são particularmente ativos na gliconeogênese e no metabolismo energético oxidativo. Constituem também o principal local de síntese de uréia (visto que as substâncias livremente difusíveis, como a amônia, absorvidas a partir da degradação das proteínas no intestino, são extraídas, em grande parte, na zona 1). Por outro lado, os hepatócitos da zona 3 são mais ativos na glicólise e na lipogênese (processos que exigem menor quantidade de oxigênio). Os hepatócitos da zona 2 exibem atributos das células das zonas 1 e 3.

### C. Captação Mediada por Receptores

A zonalidade funcional aplica-se apenas aos processos realizados na presença de substâncias difusíveis. Todavia, o fígado também está envolvido em numerosas vias que participam da captação mediada por receptores e do transporte ativo de substâncias que são incapazes de sofrer livre difusão nas células. Essas substâncias penetram em qualquer hepatócito que tenha os transportadores apropriados, independentemente da zona em que se encontra. De forma semelhante, as substâncias altamente ligadas a proteínas carreadoras para as quais o fígado *não* possui receptores também são depuradas de modo precário pelos hepatócitos de todas as três zonas.

## Hepatócitos: células polarizadas com segregação de funções

As superfícies de um hepatócito não são todas iguais. Um dos lados, a **superfície apical**, forma a parede do canalículo biliar, enquanto a **superfície basolateral** está em contato com a corrente sanguínea através dos sinusóides. São observadas atividades muito diferentes nessas regiões da membrana plasmática do hepatócito; as **junções íntimas** existentes entre os hepatócitos servem para manter a segregação de domínios da membrana plasmática apical e da basolateral. Os processos relacionados com o transporte e a excreção de bile atuam na membrana plasmática apical (Fig. 14.3A). A captação e a secreção na corrente sanguínea são atividades que ocorrem através da membrana basolateral (Fig. 14.3B).

## Efeitos da disfunção dos hepatócitos

Tendo em vista essa organização, talvez não seja surpreendente verificar que a disfunção dos hepatócitos pode, algumas

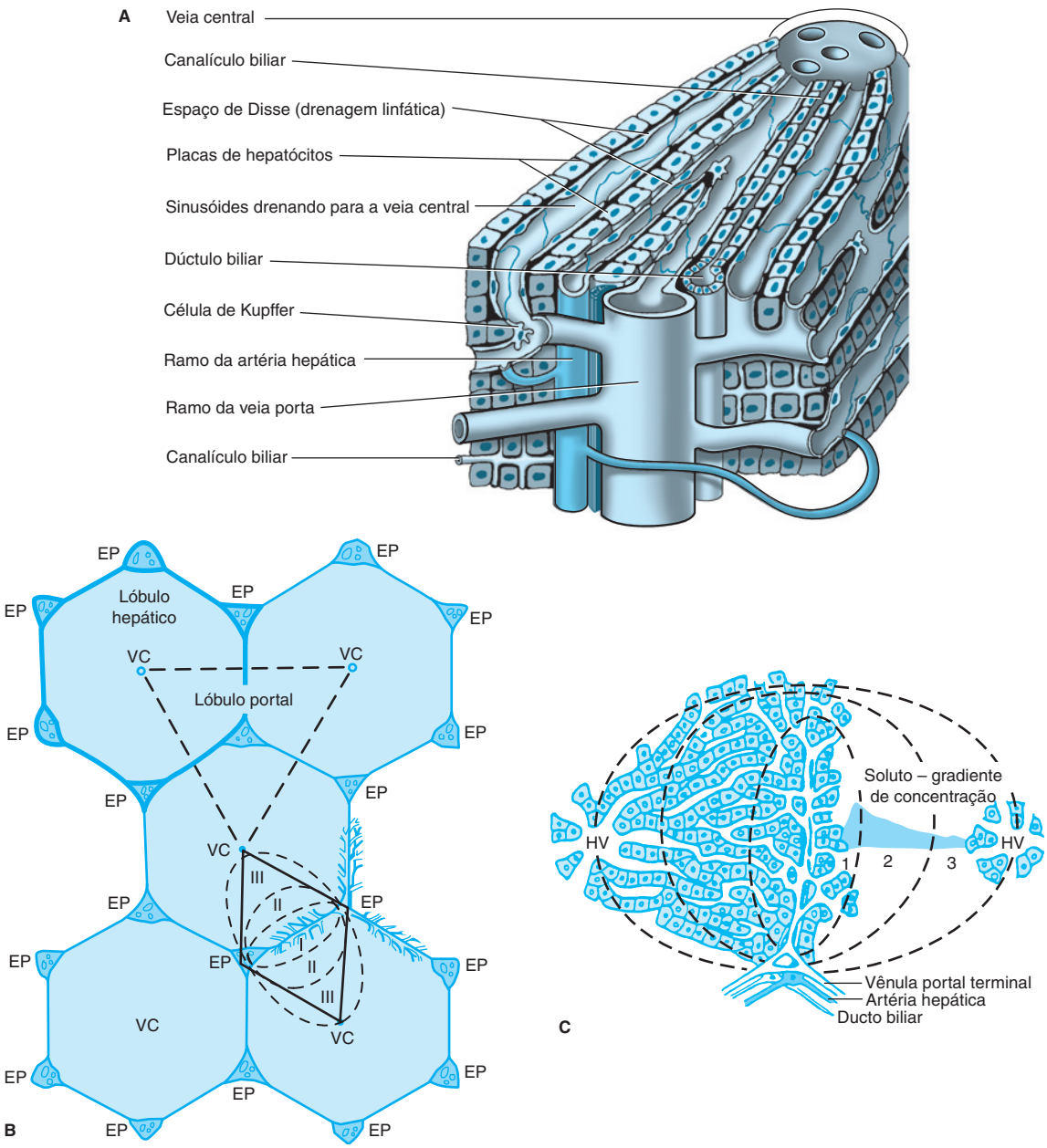



***Fig. 14.2*** **A: estrutura detalhada do lóbulo hepático.** (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1998 by The McGraw-Hill Companies, Inc.) **B: relação do lóbulo com o ácino. (VC, veia central; EP, espaço [ou tríade] portal.)** (Reproduzido, com autorização, de Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology*, 9ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1998 by The McGraw-Hill Companies, Inc.) **C: ácino hepático. (VH, vênula hepática.)** (Reproduzido, com autorização, de Gumucio JJ: Hepatic transport. Em: *Textbook of Medicine*. Kelley WN [editor]. Lippincott, 1989.)

vezes, envolver o comprometimento do fluxo biliar (colestase), com preservação relativa das outras funções. Entretanto, não existe nenhuma delimitação bem definida entre as conseqüências do distúrbio das funções apicais e basolaterais. A colestase, apesar de inicialmente ser um distúrbio do fluxo biliar apical, manifesta-se, em última análise, na superfície basolateral. Com efeito, é nessa superfície que a bilirrubina e outras substâncias excretadas através da membrana plasmática apical na bile devem ser inicialmente captadas da corrente sanguínea. De forma semelhante, qualquer alteração do metabolismo energético ou da síntese de proteínas, apesar de envolver inicialmente os processos secretores e metabólicos do hepatócito, irá afetar, em última análise, o mecanismo de transporte biliar na membrana plasmática apical.

## Capacidade de regeneração

Embora o fígado normal contenha um número muito pequeno de células em fase de mitose, quando ocorre perda de hepatócitos, a proliferação dos hepatócitos remanescentes é estimulada por mecanismos que ainda não estão bem elucidados. Isso explica por que, na maioria dos casos de insuficiência

hepática fulminante com morte hepatocelular intensa, a recuperação é completa se o paciente sobreviver ao período agudo de disfunção hepática (habitualmente com terapia clínica no hospital). De forma semelhante, a ressecção cirúrgica de tecido hepático é seguida de proliferação dos hepatócitos remanescentes (**hiperplasia**). Numerosos fatores de crescimento e citocinas estão envolvidos em manter o fígado em um estado contínuo entre proliferação e morte celulares.

## AUTO-AVALIAÇÃO

4. *A partir de quais leitos vasculares as veias centrais hepáticas recebem o seu fluxo sanguíneo?*
5. *Por que o fígado representa um importante local de metástases de neoplasias malignas que se desenvolvem em outras partes do corpo?*
6. *Quais os tipos celulares que compõem o fígado e quais as suas características diferenciais?*
7. *Qual a diferença entre o conceito de lóbulo e o conceito de ácino na subarquitetura do fígado?*
8. *Cite algumas das conseqüências fisiológicas da zonalidade funcional do fígado.*
9. *Cite as atividades observadas nos hepatócitos da zona 1 e nos hepatócitos da zona 3.*
10. *Que estruturas mantêm normalmente a separação dos domínios da membrana plasmática apical e da basolateral do hepatócito?*
11. *O que ocorre com os hepatócitos remanescentes quando se efetua uma ressecção cirúrgica de parte do fígado?*

## FLUXO SANGUÍNEO HEPÁTICO E SUA BASE CELULAR

O fluxo sanguíneo portal, por ser de natureza venosa, encontra-se normalmente sob baixa pressão hidrostática (cerca de 10 mmHg). Por conseguinte, é necessário que haja pouca resistência a seu fluxo no interior do fígado, permitindo ao sangue permear através dos sinusóides e ter contato máximo — para a troca de substâncias — com os hepatócitos. Duas características singulares — as fenestrações nas células endoteliais e a ausência de uma membrana basal típica entre as células endoteliais e os hepatócitos — auxiliam a tornar o fígado um circuito de baixa pressão para o fluxo de sangue portal. Essas características encontram-se alteradas na cirrose, resultando em elevação da

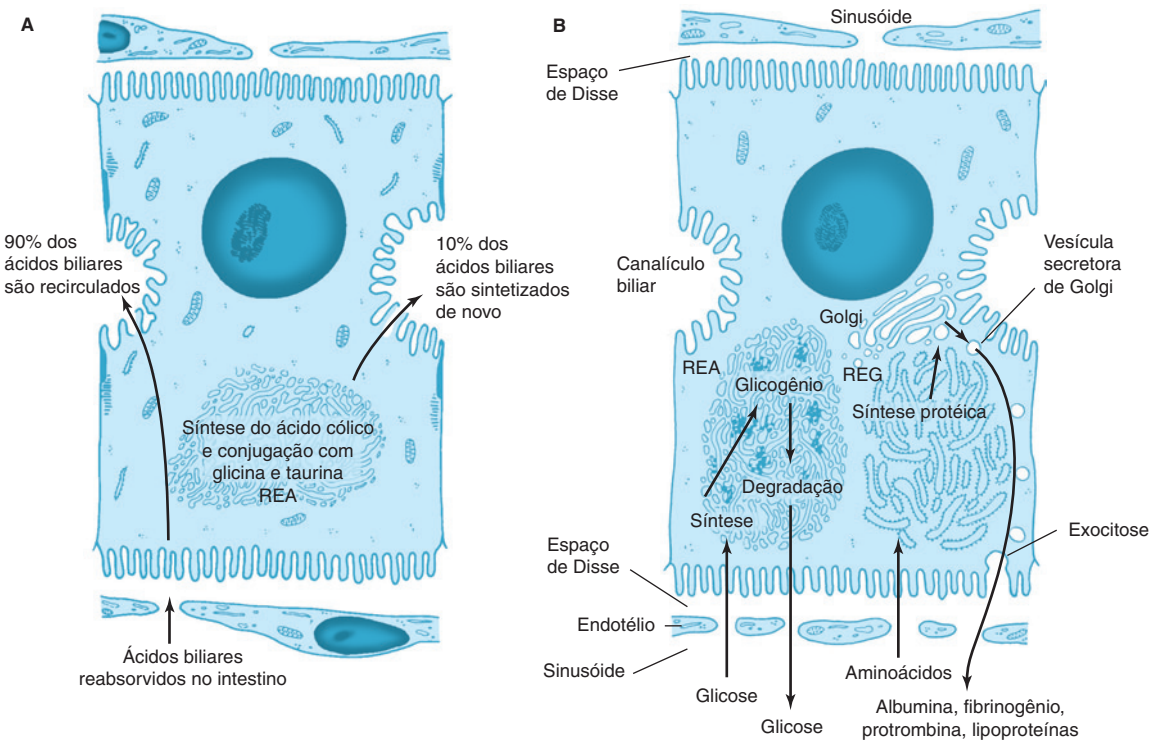



***Fig. 14.3*** **A**: mecanismo de secreção dos ácidos biliares. Cerca de 90% desses compostos provêm dos ácidos biliares absorvidos no epitélio intestinal e recirculados para o fígado. O restante é sintetizado no fígado, graças à conjugação de ácido cólico com os aminoácidos glicina e taurina. Esse processo ocorre no retículo endoplasmático agranular (RE). **B**: síntese protéica e armazenamento de carboidratos no fígado. A síntese de proteínas ocorre no retículo endoplasmático granular, o que explica por que as lesões dos hepatócitos ou a inanição levam a uma diminuição da quantidade de albumina, fibrinogênio e protrombina no sangue do paciente. Em várias doenças, a degradação do glicogênio encontra-se diminuída, com acúmulo intracelular anormal desse composto. (REA, retículo endoplasmático agranular; REG, retículo endoplasmático granular.) (Reproduzido, com autorização, de Junqueira LC, Carneiro J: Basic Histology, 10ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

pressão portal e em profundas alterações do fluxo sanguíneo hepático, com conseqüências clínicas devastadoras.

As **fenestrações** são espaços entre as células endoteliais que formam as paredes do sistema capilar portal, permitindo ao plasma e às suas proteínas, mas não aos eritrócitos, acesso livre e direto à superfície dos hepatócitos. Essa característica é de suma importância na função hepática de captação e secreção na corrente sanguínea. E também contribui para a eficiência do fígado como filtro de sangue portal. A maioria dos leitos capilares no corpo carece dessas fenestrações.

## FISIOLOGIA

As funções diversificadas do fígado estão relacionadas dentro de quatro grandes categorias no Quadro 14.2. Embora haja uma considerável superposição entre essas categorias, a consideração sistemática de cada uma delas proporciona uma maneira conveniente de abordagem ao paciente com doença hepática.

### Produção de energia e interconversão de substratos

Os carboidratos, os lipídios e as proteínas do corpo são, em grande parte, sintetizados, metabolizados e interconvertidos no fígado; os produtos são removidos da corrente sanguínea ou nela liberados em resposta às necessidades de energia e de substratos do organismo.

#### A. Metabolismo dos Carboidratos

Depois de uma refeição, o fígado responde por um consumo efetivo de glicose (p. ex., para a síntese de glicogênio e a geração de intermediários metabólicos através da glicólise e do ciclo do ácido tricarboxílico). Isso ocorre em conseqüência da confluência de diversos efeitos. Em primeiro lugar, com o aumento nos níveis de substratos, como a glicose. Em segundo lugar, os níveis dos hormônios que afetam a quantidade e a atividade das enzimas metabólicas modificam-se. Por conseguinte, quando o nível de glicemia aumenta, verifica-se também um aumento na relação entre insulina e glucagon na corrente sanguínea. O efeito final consiste em aumento da utilização de glicose pelo fígado. No jejum (baixo nível de glicemia) ou durante situações de estresse (quando há necessidade de níveis mais altos de glicemia), os níveis de hormônios e substratos na corrente sanguínea impulsionam as vias metabólicas do fígado responsáveis pela produção efetiva de glicose (p. ex., vias da glicogenólise e da gliconeogênese). Em conseqüência, os níveis de glicemia estão elevados ou são mantidos dentro da faixa normal, apesar de alterações amplas e súbitas na taxa de aporte de glicose (p. ex., ingestão e absorção) e saída da corrente sanguínea (p. ex., utilização pelos tecidos) (Fig. 14.4).

#### B. Metabolismo das Proteínas

Quanto a seu importante papel desempenhado no metabolismo das proteínas, o fígado constitui um importante local onde ocorrem processos de desaminação oxidativa e transaminação (Fig. 14.5). Essas reações permitem que os grupos amino sejam distribuídos entre moléculas para gerar substratos para o metabolismo dos carboidratos e a síntese de aminoácidos. De modo semelhante, o ciclo da uréia assegura a excreção de nitrogênio na forma de uréia, que é muito menos tóxica do que os grupos amino livres na forma de íons amônio. O comprometimento dessa função na doença hepática é discutido de modo mais detalhado adiante.

***Quadro 14.2*** Funções do fígado normal

**Metabolismo energético e interconversão de substratos**
- Produção de glicose através da gliconeogênese e glicogenólise
- Consumo de glicose através das vias de síntese de glicogênio, síntese de ácidos graxos, glicólise e ciclo do ácido tricarboxílico
- Síntese de colesterol a partir do acetato, síntese de triglicerídios a partir dos ácidos graxos e secreção de ambos em partículas VLDL
- Captação de colesterol e triglicerídios por endocitose das partículas de HDL e LDL, com excreção de colesterol na bile, beta-oxidação com ácidos graxos e conversão do excesso de acetil-CoA em cetonas
- Desaminação dos aminoácidos e conversão da amônia em uréia no ciclo da uréia
- Transaminação e síntese de novo de aminoácidos não-essenciais

**Funções de síntese protéica**
- Síntese de várias proteínas plasmáticas, incluindo albumina, fatores da coagulação, proteínas de ligação, apolipoproteínas, angiotensinogênio e fator de crescimento semelhante à insulina I

**Funções de solubilização, transporte e armazenamento**
- Destoxificação de fármacos e venenos através de reações de biotransformação de fase I e de fase II e excreção na bile
- Solubilização de gorduras e vitaminas lipossolúveis na bile para captação pelos enterócitos
- Síntese e secreção de VLDL e partículas de lipoproteína pré-HDL e depuração das HDL, LDL e remanescentes de quilomícrons
- Síntese e secreção de várias proteínas de ligação, incluindo transferrina, globulina de ligação dos hormônios esteróides, globulina de ligação dos hormônios da tireóide, ceruloplasmina e metalotioneína
- Captação e armazenamento das vitaminas A, D e $B_{12}$ e folato

**Funções de proteção e depuração**
- Destoxificação da amônia pelo ciclo da uréia
- Destoxificação de fármacos por meio de oxidases microssomais e sistemas de conjugação
- Síntese e secreção de glutationa
- Remoção de células lesadas e proteínas, hormônios, fármacos e fatores da coagulação ativados da circulação portal
- Remoção de bactérias e antígenos da circulação portal

#### C. Metabolismo dos Lipídios

O fígado é o centro do metabolismo dos lipídios. Responde por quase 80% do colesterol sintetizado no organismo a partir da acetil-CoA, através de uma via que liga o metabolismo dos carboidratos com o dos lipídios (Fig. 14.4). Além disso, o fígado pode sintetizar, armazenar e exportar triglicerídios (Fig. 14.4). Ele também é o local de produção de cetoácidos através da via de oxidação dos ácidos graxos, que liga o catabolismo dos lipídios com a atividade do ciclo do ácido tricarboxílico.

No processo de controle dos níveis de colesterol e triglicerídios no corpo, o fígado organiza, secreta e capta várias partículas de lipoproteínas (Fig. 14.6). Algumas dessas partículas (**lipoproteínas de densidade muito baixa [VLDL]**) servem para distribuir o lipídio no tecido adiposo para armazenamento na forma de gordura, ou em outros tecidos para uso imediato. Durante essas funções, a estrutura das partículas de VLDL é modificada pela perda de componentes lipídicos e protéicos. As partículas resultantes de **lipoproteína de baixa densidade (LDL)** retornam, então, ao fígado, em razão de sua afinidade por um receptor específico, o **receptor de LDL**, presente na superfície de várias células do corpo, incluindo os hepatócitos. Outras partículas de lipoproteínas (**lipoproteínas de alta densidade [HDL]**) são sintetizadas e secretadas pelo fígado. Eliminam o excesso de colesterol e de triglicerídios de outros tecidos e da corrente sanguínea, que retornam ao fígado, onde são ex-

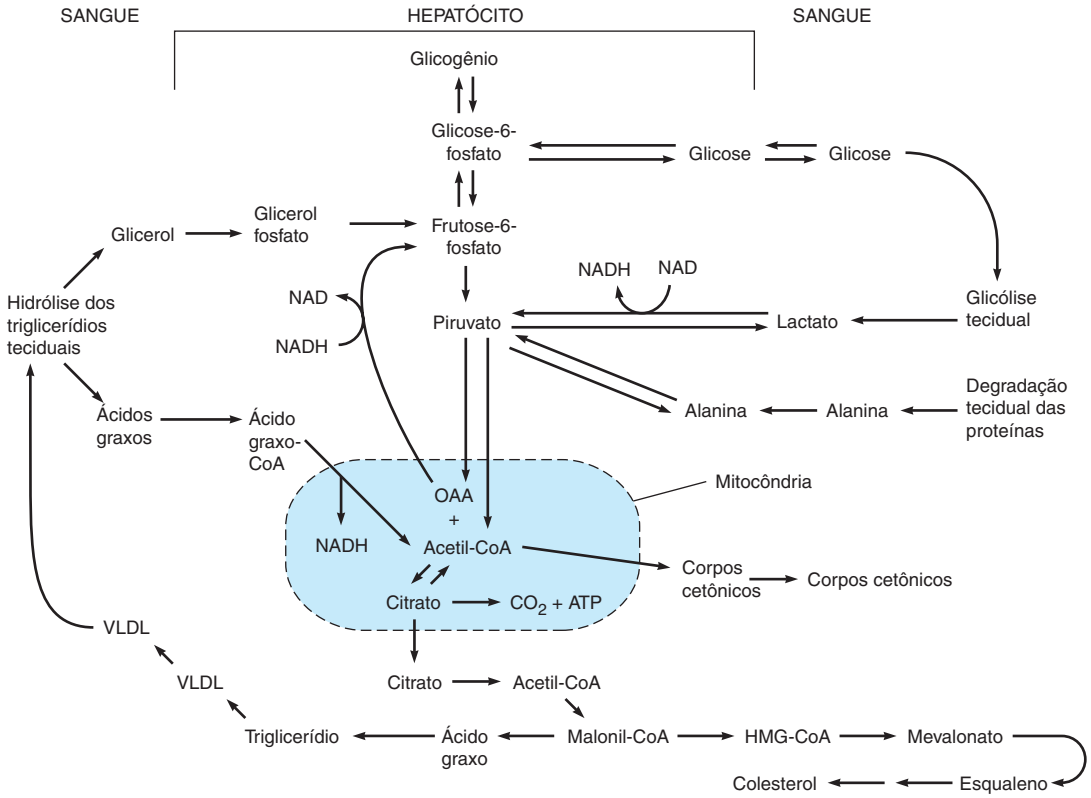



***Fig. 14.4*** **Vias do metabolismo hepático dos carboidratos e dos lipídios. ATP, trifosfato de adenosina; CoA, coenzima A; HMG, 3-metilglutaril hepático; OAA, ácido oxaloacético; VLDL, lipoproteínas de densidade muito baixa.** (Modificado de Schwartz CC: Hepatic metabolism. Em: *Textbook of Medicine*. Kelley WN [editor]. Lippincott, 1989.)

cretados. Por conseguinte, tanto a secreção de HDL quanto a remoção de LDL são mecanismos pelos quais o excesso de colesterol, acima daquele necessário por vários tecidos, é removido da circulação (Figs. 14.6B e 14.6C).

## Síntese e secreção das proteínas plasmáticas

O fígado produz e secreta muitas das proteínas encontradas no plasma, incluindo albumina, vários dos fatores da coagulação, diversas proteínas de ligação e até mesmo certos hormônios e precursores hormonais. Em virtude das ações dessas proteínas, o fígado desempenha importantes funções na manutenção da pressão oncótica do plasma (albumina sérica), coagulação (síntese e modificação dos fatores da coagulação), pressão arterial (angiotensinogênio), crescimento (fator de crescimento 1 semelhante à insulina) e metabolismo (proteínas de ligação de esteróides e de hormônios da tireóide). O Quadro 14.3 fornece uma lista de algumas das proteínas sintetizadas pelo fígado, juntamente com suas funções fisiológicas.

## Funções de solubilização, transporte e armazenamento

O fígado desempenha um importante papel na solubilização, no transporte e no armazenamento de uma variedade de substâncias muito diferentes, cuja obtenção ou entrada e saída das células seriam, de outro modo, difíceis para os tecidos.

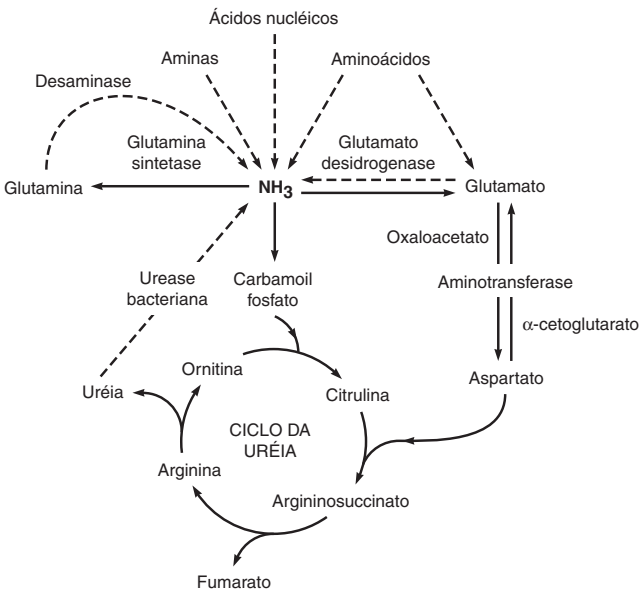



***Fig. 14.5*** **Ciclo da uréia. As linhas tracejadas indicam vias cujo grau de comprometimento varia de um paciente para outro, dependendo dos fatores genéticos, dietéticos e outros.** (Reproduzido, com autorização, de Powers-Lee SG, Meister A: Urea synthesis and ammonia metabolism. Em: *The Liver: Biology and Pathology*, 2ª ed., Arias IM et al. [editores]. Raven Press, 1988.)

***Quadro 14.3*** Proteínas sintetizadas pelo fígado: funções fisiológicas e propriedades[1]

| Nome | Função principal | Características de ligação | Concentrações sérica ou plasmática |
|---|---|---|---|
| Albumina | Proteína de ligação e carreadora; regulador osmótico | Hormônios, aminoácidos, esteróides, vitaminas, ácidos graxos | 4.500 a 5.000 mg/dℓ |
| Orosomucóide | Incerta; pode desempenhar um papel na inflamação | | Traços; elevação na inflamação |
| $\alpha_1$-Antiprotease | Inibidor da tripsina e da protease geral | Proteases no soro e nas secreções teciduais | 1,3 a 1,4 mg/dℓ |
| α-Fetoproteína | Regulação osmótica; proteína de ligação e carreadora[2] | Hormônios, aminoácidos | Normalmente encontrada no sangue fetal |
| $\alpha_2$-Macroglobulina | Inibidor das endoproteases séricas | Proteases | 150 a 420 mg/dℓ |
| Antitrombina III | Inibidor de proteases do sistema da coagulação intrínseca | Ligação a proteases 1:1 | 17 a 30 mg/dℓ |
| Ceruloplasmina | Transporte do cobre | Seis átomos de cobre/mol | 15 a 60 mg/dℓ |
| Proteína C reativa | Incerta; desempenha um papel na inflamação tecidual | Complemento C1q | < 1 mg/dℓ; aumenta na presença de inflamação |
| Fibrinogênio | Precursor da fibrina na hemostasia | | 200 a 450 mg/dℓ |
| Haptoglobina | Ligação, transporte da hemoglobina fora da célula | Ligação da hemoglobina 1:1 | 40 a 180 mg/dℓ |
| Hemopexina | Liga-se a porfirinas, particularmente ao heme para a sua reciclagem | 1:1 com heme | 50 a 100 mg/dℓ |
| Transferrina | Transporte de ferro | Dois átomos de ferro/mol | 3,0 a 6,5 mg/dℓ |
| Apolipoproteína B | Acondicionamento das partículas de lipoproteína | Carreador de lipídio | |
| Angiotensinogênio | Precursor do peptídio pressor, angiotensina II | | |
| Proteínas, fatores da coagulação II, VII, IX, X | Coagulação sanguínea | | 20 mg/dℓ |
| Proteína C | Inibição da coagulação sanguínea | | |
| Fator de crescimento semelhante à insulina I | Mediador dos efeitos anabólicos do hormônio do crescimento | Receptor de IGF-I | |
| Globulina de ligação de hormônios esteróides | Proteína carreadora de esteróides na corrente sanguínea | Hormônios esteróides | 3,3 mg/dℓ |
| Globulina de ligação da tiroxina | Proteína carreadora dos hormônios da tireóide na corrente sanguínea | Hormônios da tireóide | 1,5 mg/dℓ |
| Transtiretina (pré-albumina de ligação dos hormônios da tireóide) | Proteína carreadora dos hormônios da tireóide na corrente sanguínea | Hormônios da tireóide | 25 mg/dℓ |

[1]Adaptado de Donohue TM et al.: Synthesis and secretion of plasma proteins by the liver. Em: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Zakim D, Boyer TD (editores). Saunders, 1990.
[2]A função da alfa-fetoproteína não está bem elucidada; todavia, em virtude de sua homologia estrutural com a albumina, essas funções são freqüentemente atribuídas à alfa-fetoproteína.

O fígado possui células específicas para o desempenho dessas funções, produzindo proteínas especializadas que atuam como receptores, proteínas de ligação ou enzimas.

## A. Circulação Êntero-Hepática dos Ácidos Biliares

A bile é uma substância semelhante a um detergente, que é sintetizada pelo fígado. A bile permite que uma variedade de substâncias insolúveis seja dissolvida em meio aquoso para seu transporte para dentro ou para fora do corpo. Os ácidos biliares, que constituem um importante componente da bile, são reciclados através da denominada **circulação êntero-hepática** entre o fígado e o intestino. Após a sua síntese e transporte ativo do citoplasma dos hepatócitos para o canalículo biliar (pela membrana plasmática apical do hepatócito), a bile é coletada no trato biliar (e, algumas vezes, é armazenada na vesícula biliar) e excretada, através do ducto colédoco, no duodeno. Enquanto

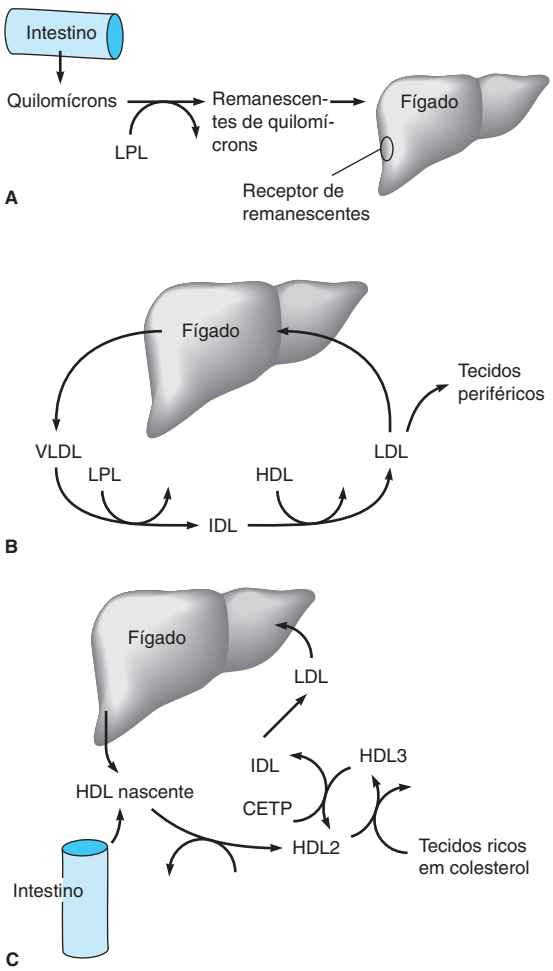



***Fig. 14.6*** Metabolismo das lipoproteínas no fígado. **A**: via de transporte da gordura exógena. **B**: via de transporte da gordura endógena. **C**: via do transporte inverso do colesterol. Em cada uma dessas três vias, são utilizadas partículas de lipoproteína para solubilizar ésteres de colesterol (e triglicerídios), com objetivo de absorção a partir do trato GI **(A)**, distribuição para vários tecidos **(B)** ou transporte até o fígado para excreção na bile **(C)**. Durante a sua circulação, as partículas de lipoproteínas específicas são transformadas pela adição e remoção de apoproteínas e pela ação de enzimas no plasma ou nos tecidos (p. ex., LPL, lipoproteína lipase; CETP, proteína de transferência de ésteres de colesteril). As lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) são intermediários na conversão das VLDL em LDL. (HDL, lipoproteínas de alta densidade; LDL, lipoproteínas de baixa densidade). (Modificado de Breslow JL: Genetic basis of lipoprotein disorders. J Clin Invest 1989;84:373.)

ainda estão no citoplasma dos hepatócitos, muitos ácidos biliares são conjugados com açúcares, aumentando a sua hidrossolubilidade. Uma vez no duodeno, os ácidos biliares servem para solubilizar os lipídios, facilitando a digestão e a absorção das gorduras. No íleo terminal, os ácidos biliares tanto conjugados quanto desconjugados são captados e transportados dos enterócitos até o fluxo sanguíneo portal. O sangue portal devolve esses ácidos biliares ao fígado, onde transportadores especializados de ácidos biliares (predominantemente o co-transportador de taurocolato sódico ou Ntcp) os transferem para o citosol do hepatócito, pela membrana plasmática basolateral voltada para o espaço de Disse. No espaço de Disse, são submetidos a reconjugação e secreção pela membrana apical, juntamente com outros componentes (p. ex., pigmento, colesterol) para a formação de nova bile. Daí em diante, começa outro ciclo de transporte êntero-hepático.

## B. Metabolismo e Excreção de Fármacos

As enzimas que catalisam os processos metabólicos necessários para a destoxificação e a excreção de fármacos e outras substâncias localizam-se, em sua maioria, no retículo endoplasmático dos hepatócitos. Essas vias são utilizadas não apenas para o metabolismo de fármacos exógenos, mas também para muitas substâncias endógenas, cuja excreção pelas células seria, de outro modo, difícil (p. ex., bilirrubina e colesterol). Na maioria dos casos, esse metabolismo envolve a conversão de substâncias **lipofílicas** (hidrofóbicas — cuja excreção pelas células é difícil, uma vez que tendem a distribuir-se nas membranas celulares) em substâncias mais **hidrofílicas**. Esse processo envolve a catálise de modificações covalentes para que a substância tenha mais cargas elétricas, de modo que irá se distribuir mais facilmente em meio aquoso ou, pelo menos, será solubilizada o suficiente na bile. Em conseqüência desses processos, que, em seu conjunto, são denominados biotransformações, algumas substâncias que seriam retidas nas membranas celulares podem ser excretadas diretamente na urina ou transportadas na bile para excreção nas fezes.

## C. Fases de Biotransformação

Em geral, a biotransformação ocorre em duas fases. As **reações de fase I** envolvem oxidações-reduções, em que um grupo funcional contendo oxigênio é adicionado à substância a ser excretada. Embora a oxidação em si não tenha necessariamente um importante efeito sobre a hidrossolubilidade, ela introduz habitualmente no fármaco um "ponto" reativo, que faz com que outras reações possam tornar a substância modificada hidrossolúvel. Em geral, as **reações de fase II** envolvem a fixação covalente do fármaco a uma molécula carreadora hidrossolúvel, como o açúcar ácido glicurônico ou o peptídio glutationa. Infelizmente, ao tornar as substâncias mais quimicamente reativas, as reações de oxidação de fase I com freqüência convertem fármacos levemente tóxicos em intermediários reativos de maior toxicidade. Se a conjugação pelas enzimas de fase II estiver comprometida por alguma outra razão, o intermediário reativo pode, algumas vezes, reagir com outras estruturas celulares, causando a sua lesão. Esse aspecto da destoxificação dos fármacos tem importantes implicações clínicas.

## D. Papel da Apolipoproteína na Solubilização e no Transporte dos Lipídios

As vias de destoxificação e de transporte da bile permitem aos hepatócitos converter uma ampla variedade de substâncias hidrofóbicas de baixo peso molecular (p. ex., fármacos e bilirrubina) em formas mais hidrofílicas e, portanto, hidrossolúveis, nas quais podem ser excretadas (p. ex., na bile ou pelos rins). Entretanto, esse não é o único desafio de solubilização enfrentado pelo organismo. O corpo também necessita de um mecanismo que torne os lipídios disponíveis para vários tecidos (p. ex., a síntese das membranas), e de outro mecanismo que possa remover qualquer excesso de lipídio não utilizado pelos tecidos. Para que esses processos ocorram, o lipídio precisa ser solubilizado em uma forma dispersa, que possa ser transporta-

da pela corrente sanguínea. Para esse propósito, os hepatócitos sintetizam uma classe de **apolipoproteínas** especializadas. As apolipoproteínas organizam-se em uma variedade de partículas de lipoproteínas, que transportam lipídios de vários tecidos pela endocitose mediada por receptores (ver discussão anterior Metabolismo dos lipídios).

### E. Papel na Produção de Proteínas de Ligação

Diversas células no fígado sintetizam proteínas que se ligam firmemente a determinadas substâncias (p. ex., algumas vitaminas, minerais e hormônios). Em alguns casos, isso permite o transporte dessas substâncias na corrente sanguínea, onde não seriam solúveis se não fosse a sua ligação (p. ex., esteróides ligados à globulina de ligação de esteróides, que é sintetizada e secretada pelos hepatócitos). Em outros casos, as proteínas de ligação sintetizadas pelo fígado (p. ex., globulina de ligação do hormônio da tireóide) asseguram o transporte de substâncias específicas (p. ex., tiroxina) em uma forma que não é totalmente acessível aos tecidos. Dessa maneira, a concentração efetiva da substância limita-se à sua concentração livre em equilíbrio, e a fração firmemente ligada forma um reservatório da substância, que se torna lentamente disponível à medida que a fração livre é metabolizada, prolongando, assim, a sua meia-vida.

Em alguns casos, as proteínas de ligação permitem o acúmulo, no fígado, de substâncias específicas em concentrações relativamente altas e o seu armazenamento em uma forma atóxica. Consideremos o ferro, por exemplo, que é um nutriente essencial. O ferro livre pode ser muito tóxico para as células, tanto diretamente como oxidante quanto indiretamente como nutriente essencial necessário para agentes infecciosos. O controle do ferro corporal ocorre em nível do enterócito no duodeno (ver Cap. 13). Por conseguinte, o defeito primário no distúrbio de sobrecarga de ferro, a hemocromatose, provavelmente envolve o enterócito. Todavia, cabe ao fígado a responsabilidade de produzir uma variedade de proteínas cruciais para a ligação e o metabolismo do ferro. Por meio das ações dessas proteínas, o corpo retém o ferro necessário sem permitir que um excesso de ferro livre possa causar lesão ou sustentar patógenos.

A **transferrina** é uma proteína de ligação do ferro, sintetizada e secretada na corrente sanguínea pelo fígado. Com a ligação do ferro livre em pH normal, a transferrina sofre uma alteração conformacional, conferindo-lhe uma alta afinidade por um receptor de membrana específico do hepatócito (**receptor de transferrina**). Após ligação ao receptor, o complexo transferrina-receptor de transferrina é internalizado na via endocítica, em um ambiente progressivamente mais ácido. Nesse ambiente, de pH baixo, o ferro não permanece ligado à transferrina. Entretanto, são observadas alterações conformacionais em pH baixo, que permitem à transferrina manter a sua ligação de alta afinidade ao receptor, mesmo na ausência de ferro ligado. Por conseguinte, quando o receptor é reciclado para a superfície, ele transporta junto a transferrina "vazia". Ao ser exposta ao pH de 7,4 da corrente sanguínea, a transferrina, na ausência de ferro ligado, é liberada do receptor, e o ciclo pode então recomeçar mais uma vez. Dessa maneira, a transferrina e seu receptor mantêm a corrente sanguínea sem ferro livre. Enquanto esse processo ocorre, o ferro livre liberado da transferrina no ambiente ácido do endossomo é transportado para o citoplasma do hepatócito, onde se liga à **ferritina**, uma proteína de armazenamento de ferro do citoplasma. Essa proteína citoplasmática proporciona um reservatório, que pode ser mobilizado em resposta às necessidades do corpo, mas que torna o ferro inacessível a patógenos e impede que produza efeitos tóxicos diretos. Ocorre uma dinâmica semelhante de proteínas de ligação plasmáticas, receptores ou proteínas de armazenamento citosólicas com muitas outras substâncias, incluindo vitaminas lipossolúveis e hormônios esteróides.

Embora as funções de solubilização sejam executadas, em sua maioria, nos hepatócitos, algumas das funções de ligação e de armazenamento envolvem células acessórias. Assim, o armazenamento da vitamina A ocorre em gotículas de gordura observadas nos **lipócitos** do sistema reticuloendotelial. Os lipócitos foram implicados na patogenia da lesão hepática crônica e da cirrose. A lesão de outras células libera citocinas, que ativam os lipócitos. Os lipócitos respondem por meio da proliferação e da síntese de colágeno e outros componentes da membrana basal, levando a um aumento da matriz extracelular e contribuindo para o desenvolvimento de fibrose hepática.

## Funções de proteção e depuração

Muitas das funções do fígado já discutidas (p. ex., destoxificação de drogas e excreção do colesterol em excesso por conversão e solubilização em bile) também podem ser consideradas protetoras. Entretanto, é útil conceituar a função protetora como categoria distinta, em virtude de sua importância clínica na melhora das conseqüências da doença hepática.

### A. Funções de Fagocitose e Endocitose das Células de Kupffer

O fígado ajuda a remover as bactérias e os antígenos que ultrapassam as defesas do intestino para penetrar no sangue portal, e também participa na remoção, da circulação, de resíduos celulares de produção endógena. Existem, aparentemente, receptores especializados sobre a superfície das células de Kupffer que se ligam a glicoproteínas (através de receptores de carboidratos), a materiais recobertos por imunoglobulina (através do receptor Fc) ou ao complemento (através do receptor C3), assegurando, assim, o reconhecimento e a remoção de proteínas plasmáticas lesadas, de fatores da coagulação ativados, de imunocomplexos, de eritrócitos senescentes e assim por diante.

### B. Funções Endocíticas dos Hepatócitos

Os hepatócitos possuem um número de receptores específicos de proteínas plasmáticas lesadas, distintos dos receptores observados nas células de Kupffer (p. ex., o receptor de assialoglicoproteína, que se liga especificamente a glicoproteínas cujos resíduos terminais de ácido siálico açúcar foram removidos). A importância fisiológica precisa dessa ação metabólica não foi esclarecida.

### C. Metabolismo da Amônia

A amônia gerada a partir da desaminação dos aminoácidos é metabolizada no interior dos hepatócitos em uréia, uma substância muito menos tóxica. A perda dessa função resulta em alteração no estado mental, uma manifestação comum da hepatopatia grave ou terminal.

### D. Síntese de Glutationa pelos Hepatócitos

A glutationa constitui o principal reagente redutor intracelular (citoplásmico), sendo portanto crucial para impedir a lesão oxidativa das proteínas celulares. Essa molécula consiste em um

tripeptídio (γ-glutamil-cistinil-glicina) sintetizado fora dos ribossomos, que também atua como substrato para muitas reações de conjugação e destoxificação de fármacos de fase II. O fígado também pode secretar a glutationa para uso por outros tecidos.

Algumas outras funções hepáticas indiretas (p. ex., o seu papel na manutenção do equilíbrio normal de sódio e de água) são deduzidas a partir das alterações observadas em pacientes com doença hepática, conforme discutido na seção seguinte.

## Provas de função hepática

Diversos testes são comumente efetuados para avaliar a lesão hepática. As determinações dos níveis de enzimas normalmente situadas dentro dos hepatócitos — aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) — são freqüentemente denominadas provas de função hepática. Por conseguinte, a presença dessas enzimas no soro constitui, na realidade, um sinal de necrose dos hepatócitos, mais do que uma verdadeira indicação da função hepática.

Para avaliar a função hepática mais diretamente, podem-se utilizar vários outros testes. Os níveis de albumina, os fatores da coagulação e a bilirrubina podem ser determinados em amostras de sangue. Cada um desses testes possui vantagens e desvantagens, e nenhum deles proporciona um indicador ideal isolado da função hepática. Por exemplo, a albumina apresenta meia-vida relativamente longa (2 semanas); sua síntese pode ser estimulada além de suas necessidades, e pode ocorrer perda de albumina pelos rins na presença de doença renal. Além disso, cerca de 66% da albumina corporal estão localizados no espaço extracelular, extravascular, de modo que a ocorrência de alterações na distribuição dos líquidos pode alterar a concentração sérica de albumina. De modo semelhante, a medida mais simples dos níveis de fatores da coagulação, o tempo de protrombina (PT), é uma medida relativamente insensível, visto que só se torna anormal quando ocorre perda de mais de 80% da capacidade de síntese hepática. Além disso, a deficiência de vitamina K, que é observada em pacientes com privação nutricional, colestase crônica ou má absorção de gordura, pode prolongar o PT. A bilirrubina sérica constitui uma boa medida de colestase, e a determinação da bilirrubina conjugada (direta) *versus* não-conjugada (indireta) permite estabelecer de modo satisfatório se a colestase é intrínseca ao fígado ou causada exclusivamente por obstrução (p. ex., por um cálculo no ducto colédoco). Além disso, a colestase, mesmo quando provocada por doença hepática, muitas vezes não reflete o grau de perda de outras funções hepáticas, e pode ocorrer hiperbilirrubinemia não-conjugada por outras razões (p. ex., hemólise).

Por esses motivos, a avaliação acurada da função hepática exige a realização de vários testes sanguíneos (p. ex., AST, ALT, albumina, PT, bilirrubina), bem como uma avaliação clínica do paciente.

O Quadro 14.4 fornece um resumo de um esquema comum para a gradação da função hepática.

### AUTO-AVALIAÇÃO

12. *Quais são as funções do fígado no metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídios?*
13. *Quais são os dois mecanismos fisiológicos pelos quais o corpo transporta o colesterol?*
14. *Explique as reações de fase I e de fase II na destoxificação dos fármacos.*
15. *Cite e explique quatro funções de depuração ou de proteção do fígado.*
16. *Que especializações permitem ao fígado ser normalmente um conduto de baixa pressão para o fluxo sanguíneo?*

# DOENÇA HEPÁTICA: CONSIDERAÇÕES GERAIS

## TIPOS DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA

As conseqüências clínicas da doença hepática podem ser, em sua maioria, consideradas em termos de falência de uma das quatro principais funções do fígado (resumidas no Quadro 14.2) ou de conseqüência de hipertensão portal, a alteração do fluxo sanguíneo hepático na cirrose.

***Quadro 14.4*** Gradação da função hepática utilizando a classe de Child-Turcotte, modificada por Pugh[1, 2]

| Característica | Pontos | | |
|---|---|---|---|
| | *0* | *1* | *2* |
| Albumina | > 3,5 g/dℓ (35 g/ℓ) | 2,8 a 3,5 g/dℓ (28 a 35 g/ℓ) | < 2,8 g/dℓ (28 g/ℓ) |
| Bilirrubina | < 2 mg/dℓ (34 µmol/ℓ) | 2 a 3 mg/dℓ (34 a 51 µmol/ℓ) | > 3 mg/dℓ |
| Prolongamento do tempo de protrombina | < 4 s | 4 a 6 s | > 6 s |
| Ascite | Ausente | Controlada | Refratário |
| Encefalopatia | Ausente | Controlada | Refratária |

[1]Adaptado, com autorização, de Pugh RN et al.: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646.
[2]A classe de Child-Turcotte, modificada por Pugh, freqüentemente conhecida como "classe de Child", é calculada pela soma dos pontos, com base nos resultados laboratoriais do paciente: classe A = 0 a 1; classe B = 2 a 4; classe C = 5 e mais. As classes indicam a gravidade da disfunção hepática: a classe A está associada a um bom prognóstico, enquanto a classe C está associada a uma expectativa de vida limitada. A ascite e a encefalopatia são categorizadas como "ausente", "controlada com terapia clínica de rotina" ou "refratária à terapia clínica".

## Disfunção dos hepatócitos

Um dos mecanismos da doença hepática, particularmente na lesão aguda do fígado, consiste em disfunção dos hepatócitos que compõem o parênquima hepático. A via e a extensão da disfunção hepatocelular determinam as manifestações específicas da hepatopatia. Os desfechos antecipados quando ocorre falha das funções hepáticas normais são descritos adiante.

## Hipertensão portal

Algumas conseqüências da doença hepática, em particular da cirrose, são mais bem compreendidas com base nos conhecimentos sobre o fluxo sanguíneo hepático. De maior importância clínica é a existência, em circunstâncias normais, de um leito capilar venoso portal de baixa pressão por todo o parênquima hepático e da zonalidade funcional do fluxo sanguíneo portal.

Quando processos patológicos (p. ex., fibrose) resultam em elevação da pressão venosa intra-hepática normalmente baixa, o sangue reflui, e uma considerável fração procura vias alternativas de volta à circulação sistêmica, transpondo, assim, o fígado. Por conseguinte, o sangue do trato GI é filtrado com menos eficiência pelo fígado antes de passar para a circulação sistêmica. As conseqüências dessa derivação portossistêmica consistem em perda das funções de proteção e de depuração do fígado, anormalidades funcionais na homeostasia renal do sal e da água e acentuado aumento no risco de hemorragia GI, devido ao desenvolvimento de vasos sanguíneos ingurgitados transportando sangue venoso que transpõe o fígado (**varizes esofágicas**).

Mesmo na ausência de qualquer doença hepática parenquimatosa intrínseca, a derivação portossistêmica de sangue pode produzir **encefalopatia** ou contribuir para o seu desenvolvimento (alteração do estado mental em conseqüência da incapacidade de remover venenos absorvidos pelo trato GI), sangramento GI (em decorrência de varizes esofágicas) e má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis (causada por perda da recirculação êntero-hepática de bile), com coagulopatia associada. No Quadro 14.5, as síndromes observadas nas doenças hepáticas são categorizadas como conseqüência de disfunção dos hepatócitos, derivação portossistêmica ou ambas.

## Fisiopatologia da zonalidade funcional

O fato de que os hepatócitos nas diferentes zonas do ácino "recebem" sangue em determinada seqüência tem grande importância fisiopatológica. Como os hepatócitos da zona 1 recebem o sangue que acabou de fluir pela vênula portal ou arteríola hepática, ele tem acesso às maiores concentrações de diversas substâncias, tanto boas (p. ex., oxigênio e nutrientes) quanto ruins (p. ex., fármacos e toxinas absorvidos pelo trato GI). Os hepatócitos da zona 2 recebem sangue que contém uma menor quantidade dessas substâncias, e, por fim, os hepatócitos da zona 3 são banhados em sangue destituído, em grande parte, dessas substâncias. Todavia, os hepatócitos da zona 3 são os que recebem as maiores concentrações de produtos (p. ex., metabólitos de fármacos) liberados na corrente sanguínea pelos hepatócitos das zonas 1 e 2. Por conseguinte, os venenos diretos têm o seu maior impacto nos hepatócitos da zona 1, enquanto os venenos gerados em conseqüência do metabolismo hepático causam mais lesão nos hepatócitos da zona 3. De modo semelhante, como o sangue sinusoidal que flui pela zona 3 possui a menor concentração de oxigênio, os hepatócitos dessa zona são os que correm maior risco de lesão em condições de hipoxia.

***Quadro 14.5*** Fisiopatologia das síndromes de função aberrante na doença hepática.

| Síndromes de função aberrante na doença hepática | Disfunção hepatocelular | Derivação portossistêmica |
|---|---|---|
| **Metabolismo energético e conversão de substratos** | | |
| Hipoglicemia alcoólica | ✔ | |
| Cetoacidose alcoólica | ✔ | |
| Hiperglicemia | | ✔ |
| Hipercolesterolemia familiar | ✔ | |
| Encefalopatia hepática | ✔ | ✔ |
| Esteatose hepática | ✔ | |
| **Função de solubilização, transporte e armazenamento** | | |
| Reações a fármacos | ✔ | |
| Sensibilidade a fármacos | ✔ | ✔ |
| Esteatorréia | ✔ | ✔ |
| Deficiência de vitaminas lipossolúveis | ✔ | ✔ |
| Coagulopatia | ✔ | ✔ |
| **Função de síntese protéica** | | |
| Edema decorrente de hipoalbuminemia | ✔ | |
| **Funções de proteção e de depuração** | | |
| Hipergamaglobulinemia | | ✔ |
| Hipogonadismo e hiperestrogenismo | ✔ | ✔ |
| **Disfunção renal** | | |
| Retenção de sódio | | ✔ |
| Comprometimento da excreção de água | | ✔ |
| Comprometimento da capacidade de concentração renal | | ✔ |
| Comprometimento do metabolismo do potássio | | ✔ |
| Azotemia pré-renal | | ✔ |
| Insuficiência renal aguda | | ✔ |
| Glomerulopatias | | ✔ |
| Comprometimento da acidificação renal | | ✔ |
| Síndrome hepatorrenal | | ✔ |

## MANIFESTAÇÕES DA DISFUNÇÃO HEPÁTICA

Seja em conseqüência de disfunção dos hepatócitos ou de derivação portossistêmica, as características proeminentes da doença hepática constituem manifestações de falência das funções normais. A compreensão desses mecanismos leva à capacidade de identificar as prováveis causas de doença em um paciente com doença hepática aguda ou crônica.

### Diminuição da produção de energia e interconversão de substratos

A primeira categoria de alteração das funções hepáticas envolve o metabolismo intermediário dos carboidratos, dos lipídios e das proteínas.

#### A. Metabolismo dos Carboidratos

A doença hepática grave pode resultar em hipo ou em hiperglicemia. A hipoglicemia resulta, em grande parte, de uma diminuição da massa funcional de hepatócitos, enquanto a hiperglicemia decorre de derivação portossistêmica, que diminui a eficiência de extração pós-prandial de glicose do sangue portal pelos hepatócitos, elevando, assim, a concentração sanguínea sistêmica de glicose.

#### B. Metabolismo dos Lipídios

A ocorrência de distúrbio do metabolismo dos lipídios no fígado pode resultar em síndromes de acúmulo de gordura em seu interior, no início da evolução da lesão hepática. Talvez isso se deva ao fato de que as complexas etapas no acondicionamento das partículas de lipoproteínas para a exportação do colesterol e dos triglicerídios do fígado são mais sensíveis à ruptura do que as vias de síntese dos lipídios. Essa ruptura resulta em aumento da gordura, que não pode ser exportada na forma de VLDL.

Em certas doenças hepáticas crônicas, como a cirrose biliar primária, o fluxo de bile diminui em conseqüência da destruição dos ductos biliares. A diminuição do fluxo biliar resulta em redução da depuração dos lipídios pela bile, com conseqüente desenvolvimento de hiperlipidemia. Com freqüência, esses pacientes apresentam acúmulos subcutâneos de colesterol, denominados **xantomas**.

#### C. Metabolismo das Proteínas

Qualquer distúrbio do metabolismo das proteínas no fígado pode resultar em uma síndrome de alteração do estado mental e confusão, conhecida como **encefalopatia hepática**. À semelhança do metabolismo dos carboidratos, a alteração do metabolismo das proteínas pode resultar de insuficiência dos hepatócitos ou derivação portossistêmica, tendo por efeito final uma elevação das concentrações sanguíneas de toxinas de ação central, incluindo a amônia gerada pelo metabolismo dos aminoácidos.

### Perda das funções de solubilização e armazenamento

#### A. Distúrbio da Secreção de Bile

A importância clínica da síntese de bile pode ser observada no papel de destaque da colestase — supressão da secreção de bile — em muitas formas de doença hepática. Pode ocorrer colestase em conseqüência de obstrução extra-hepática (p. ex., em conseqüência de um cálculo biliar no ducto colédoco) ou de disfunção seletiva no mecanismo de síntese e secreção da bile no interior dos próprios hepatócitos (p. ex., em conseqüência de uma reação a certos fármacos). Os mecanismos responsáveis pelas reações colestáticas a fármacos ainda não estão bem elucidados. Todavia, independentemente do mecanismo envolvido, as conseqüências clínicas da colestase grave podem ser profundas: a supressão da secreção de bile leva a uma incapacidade de solubilizar substâncias, como lipídios dietéticos e vitaminas lipossolúveis, resultando em **má absorção** e estados de deficiência, respectivamente. Os sais biliares retidos também são citotóxicos; entretanto, na presença de colestase, os hepatócitos adaptam-se a uma diminuição da captação de sais biliares através da infra-regulação de Ntcp, porém com manutenção da excreção de sais biliares. Em conseqüência, a necrose hepática é minimizada nas síndromes predominantemente colestáticas, e os achados laboratoriais típicos consistem em elevações mínimas dos níveis de AST e de ALT na presença de icterícia pronunciada e de altos níveis de bilirrubina. Todavia, a exposição prolongada a sais biliares nas doenças colestáticas crônicas, como a cirrose biliar primária, leva a uma lesão citotóxica e à inflamação dos tratos portais, resultando finalmente em fibrose e cirrose.

A função de solubilização da bile atua tanto na excreção quanto na absorção de substâncias. Por conseguinte, na colestase, as substâncias endógenas que são normalmente excretadas pelo trato biliar podem acumular-se, atingindo níveis elevados. Uma dessas substâncias é a bilirrubina, um produto de degradação do heme (Fig. 14.7). A elevação da bilirrubina resulta em **icterícia**, que consiste em pigmentação amarela da esclera e da pele. No adulto, o aspecto mais significativo da icterícia reside na sua utilização como índice facilmente monitorado de colestase, que pode ocorrer isoladamente ou em associação a outras anormalidades da função do hepatócito (*i. e.*, como parte do quadro da hepatite aguda). Todavia, no recém-nascido, as concentrações elevadas de bilirrubina podem ser tóxicas para o sistema nervoso em desenvolvimento, produzindo uma síndrome denominada **kernicterus**.

De forma semelhante, o colesterol é normalmente excretado através de conversão em ácidos biliares ou formação de complexos, denominados micelas, com ácidos biliares preexistentes (reciclados). Na colestase, a conseqüente elevação dos ácidos biliares pode levar à sua deposição na pele. Acredita-se que isso seja responsável pelo intenso **prurido**. Os dados sugerem que, pelo menos em alguns pacientes, a colestase resulta em níveis alterados de opióides endógenos. A alteração da neurotransmissão mediada por opióides endógenos pode ser responsável pelo prurido, em lugar da deposição de ácidos biliares na pele. Os distúrbios da produção de bile constituem a base da formação de cálculos biliares de colesterol. Todavia, conforme assinalado anteriormente, outras funções dos hepatócitos estão, com freqüência, relativamente bem preservadas, apesar da colestase significativa. As síndromes que produzem icterícia estão resumidas no Quadro 14.6.

A hemólise causa hiperbilirrubinemia não-conjugada, uma vez que a capacidade do fígado de captar a bilirrubina e conjugá-la é ultrapassada. A síndrome de Gilbert reflete um defeito genético na conjugação da bilirrubina. Por conseguinte, os achados no sangue e na urina diferem daqueles observados na icterícia hemolítica, embora a via do metabolismo da bilirrubina esteja afetada em um ponto inicial semelhante. A obstrução

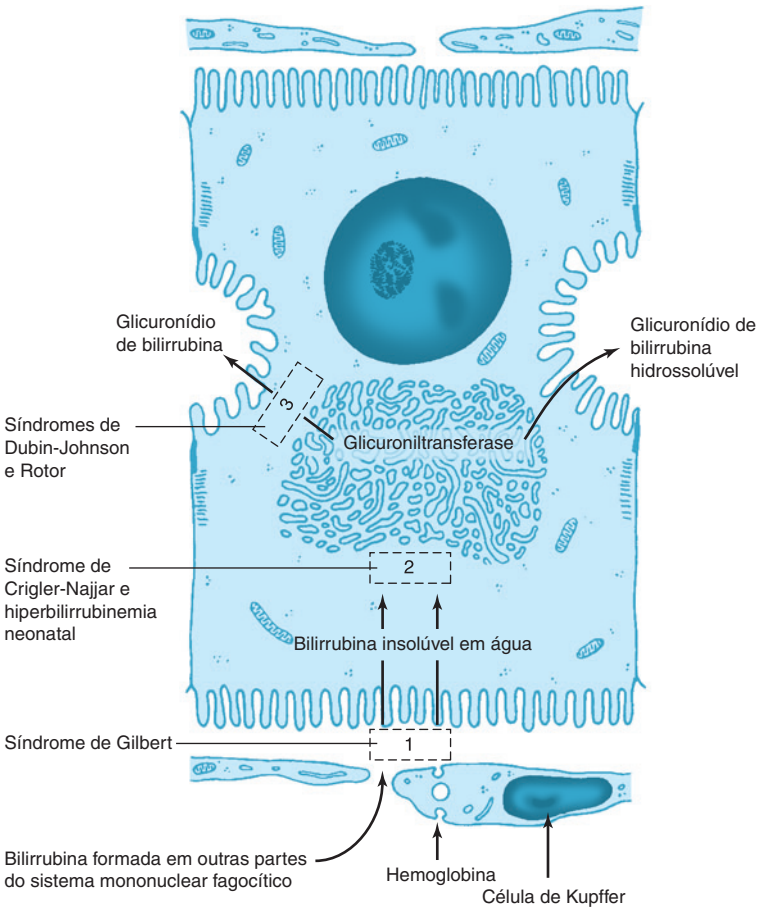



***Fig. 14.7*** A secreção de bilirrubina. Esse composto insolúvel em água origina-se do metabolismo da hemoglobina nos macrófagos do sistema mononuclear fagocítico. A atividade da glicuroniltransferase nos hepatócitos é responsável pela conjugação da bilirrubina com glicuronídio no retículo endoplasmático agranular, formando um composto hidrossolúvel. O acúmulo de bilirrubina e de glicuronídio de bilirrubina nos tecidos provoca icterícia. A alteração de vários processos nos hepatócitos pode causar doenças que produzem icterícia: um defeito na capacidade da célula em captar e absorver a bilirrubina (retângulo 1), a incapacidade da célula de conjugar a bilirrubina, por causa de uma deficiência de glicuroniltransferase (retângulo 2), ou problemas na transferência e excreção de glicuronídio de bilirrubina nos canalículos biliares (retângulo 3). Entretanto, uma das causas mais freqüentes de icterícia — não relacionada com a atividade dos hepatócitos — consiste na obstrução do fluxo biliar em conseqüência de cálculos biliares ou tumores do pâncreas. Isso provoca icterícia primariamente em conseqüência do acúmulo de glicuronídio de bilirrubina nos tecidos. (Reproduzido, com autorização, de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology*, 10ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

do trato biliar extra-hepático exibe o outro extremo, uma vez que a via efetiva de formação da bile está totalmente intacta, pelo menos no início. Na presença de obstrução, os níveis de bilirrubina na urina estão elevados, visto que o metabólito acumulado é conjugado e, conseqüentemente, há muito mais bilirrubina hidrossolúvel do que não-conjugada, que se acumula na hemólise. As formas de icterícia que resultam de disfunção hepática causada por lesão hepatocelular refletem, em sua maioria, graus variáveis de superposição entre hiperbilirrubinemia não-conjugada e conjugada.

## B. Comprometimento da Destoxificação dos Fármacos

Os mecanismos de destoxificação dos fármacos apresentam duas características de importância clínica particular. Uma delas é o fenômeno de **indução enzimática**. Foi constatado que a presença, na corrente sanguínea, de qualquer um dos grandes grupos de fármacos inativados pelas enzimas de fase I aumenta a quantidade e a atividade dessas enzimas no fígado. Essa propriedade de indução enzimática possui um sentido fisiológico (como resposta à necessidade do corpo de um aumento da biotransformação), mas também pode ter efeitos indesejáveis: um paciente com consumo crônico de grandes quantidades de uma substância metabolizada por enzimas na fase I (p. ex., etanol) irá induzir níveis elevados dessas enzimas e, portanto, acelerar o metabolismo de outras substâncias metabolizadas pelas mesmas enzimas de destoxificação (p. ex., medicamentos anticonvulsivantes ou anticoagulantes, resultando em níveis sanguíneos subterapêuticos).

O segundo fenômeno clinicamente importante no metabolismo dos fármacos é o fato de que as reações de fase I com freqüência convertem compostos relativamente benignos em produtos mais reativos e, portanto, mais tóxicos. Normalmente, essa reatividade aumentada dos produtos de reação de fase I serve para facilitar as reações de fase II, tornando o processo de destoxificação mais eficiente. Todavia, em certas condições nas quais há comprometimento das reações de fase II (p. ex., na deficiência de glutationa em decorrência de nutrição inadequada), a atividade contínua das enzimas de fase I pode causar maior lesão hepática. A razão disso é que os produtos de muitas reações de fase I, na ausência de glutationa, reagem com componentes celulares, causando a sua lesão. Essa lesão mata rapidamente os hepatócitos.

Por conseguinte, os efeitos combinados de certas condições comuns podem tornar o indivíduo anormalmente sensível aos efeitos tóxicos dos fármacos. Por exemplo, a combinação de uma atividade de fase I induzida (p. ex., causada pelo alcoolismo) com uma baixa atividade de fase II (p. ex., provocada por baixos níveis de glutationa em conseqüência de privação nutricional) pode resultar em geração aumentada de intermediários reativos, com capacidade inadequada de conjugá-los e destoxificá-los. Um exemplo clássico desse fenômeno é a toxicidade do acetaminofeno. Uma quantidade pequena de apenas 2,5 g de acetaminofeno pode provocar uma lesão hepática significativa nesses indivíduos suscetíveis, enquanto os indivíduos normais

***Quadro 14.6*** Achados laboratoriais no diagnóstico diferencial da icterícia[1]

| Tipo de icterícia | Sangue | | | | | | Cor das fezes | Urina | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *Hct* | *Bilirrubina não-conjugada (indireta)* | *Bilirrubina conjugada (direta)* | *Fosfatase alcalina* | *Aminotransferases* | *Colesterol* | | *Bilirrubina* | *Urobilinogênio* |
| Hemolítica | ↓ | ↑↑ | N | N | N | N | N | NP | ↑ |
| Hepatocelular<br>Síndrome de Gilbert | N | ↑ | N | N | N | N | N | NP | N ou ↓ |
| Conjugação anormal | N | ↑ | N | N | N | N | N | NP | N ou ↓ |
| Lesão hepatocelular | N | ↑ | ↑ | N ou ↑ | ↑↑ | N | N | ↑ | ↑ |
| Obstrutiva<br>Excreção defeituosa | N | N | N | N | N | N | N | ↑ | N |
| Colestase intra-hepática | N | N | ↑ | N | N | N ou ↑ | Pálida | ↑ | ↓ |
| Obstrução biliar extra-hepática | N | N | ↑↑ | ↑↑ | N ou ↑ | ↑ | Pálida | ↑ | ↓ |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology,* 3ª ed., origialmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1998, The McGraw-Hill Companies, Inc.

**Chave:** N, normal; NP, não-presente em quantidades significativas, em razão da insolubilidade em água; ↑, aumentado em comparação com os valores normais; ↓, diminuído em comparação com os valores normais.

têm a capacidade de destoxificar 10 g/dia ou mais. O Quadro 14.7, fornece uma relação dos fármacos e substâncias químicas comuns que causam alterações morfologicamente distintas no fígado.

### C. Dinâmica das Lipoproteínas e Dislipidemias

O papel desempenhado pelo fígado no metabolismo dos lipídios é ilustrado pelo defeito genético responsável pela hipercolesterolemia familiar. Nesse contexto, a ausência de um receptor de LDL funcional torna o fígado incapaz de depurar o LDL-colesterol da corrente sanguínea, resultando em acentuada elevação dos níveis séricos de colesterol, bem como aterosclerose e coronariopatia aceleradas. Os heterozigotos com um alelo do receptor de LDL normal podem ser tratados com fármacos (p. ex., inibidores da HMG-CoA redutase) que inibem a síntese de colesterol endógeno e que, portanto, exercem uma supra-regulação nos níveis de receptor de LDL. Por outro lado, não existe nenhum tratamento farmacológico efetivo para os homozigotos, visto que não apresentam nenhum receptor de LDL normal. O transplante de fígado constitui um tratamento efetivo para a hipercolesterolemia familiar homozigota, porque fornece um fígado geneticamente diferente com receptores de LDL normais.

Nas doenças hepáticas adquiridas, o nível sérico de colesterol apresenta-se elevado na obstrução do trato biliar, em razão do bloqueio da excreção de colesterol na bile, enquanto está diminuído na cirrose alcoólica grave, em que a má absorção de gordura impede o aporte de colesterol.

### D. Alteração das Funções Hepáticas de Ligação e de Armazenamento

A doença hepática afeta a capacidade do fígado de armazenar diversas substâncias. Em conseqüência, os pacientes com hepatopatia correm alto risco de desenvolver certos estados de deficiência, como a deficiência de ácido fólico e de vitamina $B_{12}$. Como essas vitaminas são necessárias para a síntese de DNA, a sua deficiência resulta em **anemia macrocítica** (baixa contagem de eritrócitos, com presença de grandes eritrócitos refletindo uma maturação nuclear anormal), um achado comum em pacientes com doença hepática.

#### Diminuição na síntese e na secreção das proteínas plasmáticas

A importância clínica da síntese e da secreção hepáticas de proteínas provém da ampla variedade de funções desempenhadas por essas proteínas. Por exemplo, como a albumina constitui a principal proteína que contribui para a pressão oncótica do plasma, o desenvolvimento de hipoalbuminemia em conseqüência de doença hepática ou de deficiência nutricional manifesta-se com formação acentuada de edema. Outras proteínas importantes, que são sintetizadas e secretadas pelo fígado, incluem fatores da coagulação e proteínas de ligação de hormônios.

#### Perda das funções de proteção e de depuração

Uma função protetora do fígado de suma importância consiste em sua atuação como filtro do sangue proveniente do trato GI, através do qual são removidas várias substâncias do sangue portal antes de seu retorno à circulação sistêmica.

### A. Depuração de Bactérias e Endotoxinas

A depuração de bactérias pelas células de Kupffer do fígado constitui a linha final de defesa na eliminação de bactérias intestinais da circulação sistêmica. A perda dessa capacidade na doença hepática em conseqüência de derivação portossistêmica pode ajudar a explicar por que as infecções em pacientes com hepatopatia grave podem tornar-se rapidamente sistêmicas, resultando em sepse.

***Quadro 14.7*** Principais alterações da morfologia hepática produzidas por alguns fármacos e substâncias químicas de uso comum[1]

| Alteração morfológica principal | Classe de agente | Exemplo[2] |
|---|---|---|
| Colestase | Esteróide anabólico | Metiltestosterona[3] |
| | Antitireoidiano | Metimazol |
| | Antibiótico | Estolato de eritromicina |
| | | Nitrofurantoína |
| | Anticoncepcional oral | Noretinodrel com mestranol |
| | Hipoglicemiante oral | Clorpropamida |
| | Tranqüilizante | Clorpromazina[3] |
| | Oncoterapêutico | Esteróides anabólicos |
| | | Bussulfano |
| | | Tamoxifeno |
| | Imunossupressor | Ciclosporina |
| | Anticonvulsivante | Carbamazepina |
| | Bloqueador dos canais de cálcio | Diltiazem |
| | | Nifedipino |
| | | Verapamil |
| | Inibidor da enzima conversora de angiotensina | Captopril |
| | | Enalapril |
| | Antidepressivo | Trazadona |
| Esteatose hepática | Antibiótico | Tetraciclina |
| | Anticonvulsivante | Valproato de sódio |
| | Antiarrítmico | Amiodarona |
| | Oncoterapêutico | Asparaginase |
| | | Metotrexato |
| Hepatite | Anestésico | Halotano[4] |
| | Anticonvulsivante | Fenitoína |
| | | Carbamazepina |
| | | Lamotrigina |
| | | Felbamato |
| | Anti-hipertensivo | Metildopa[4] |
| | | Captopril |
| | | Enalapril |
| | Antibiótico | Isoniazida[4] |
| | | Rifampicina |
| | | Nitrofurantoína |
| | Diurético | Clorotiazida |
| | Laxativo | Oxifenisatina[4] |
| | Antidepressivo | Amitriptilina |
| | | Imipramina |
| | | Nefazodona |
| | | Venlafaxina |
| | Antiinflamatório | Ibuprofeno |
| | | Indometacina |
| | Antifúngico | Cetoconazol |
| | | Fluconazol |
| | Antiviral | Ritonavir |
| | | Efavirenz |
| | | Nevirapina |
| | | Zidovudina |
| | Bloqueador dos canais de cálcio | Didesoxinosina |
| | | Nifedipina |
| | | Verapamil |
| | | Diltiazem |
| | Antagonista do receptor de leucotrieno | Zafirlucaste |
| | Antipsicótico | Clozapina |
| Hepatite e colestase mista | Imunossupressor | Azatioprina |
| | Hipolipidêmico | Ácido nicotínico |
| | | Lovastatina, atorvastatina, outros inibidores da HMG-CoA redutase |

*(continua)*

***Quadro 14.7*** Principais alterações da morfologia hepática produzidas por alguns fármacos e substâncias químicas de uso comum[1] (continuação)

| Alteração morfológica principal | Classe de agente | Exemplo[2] |
|---|---|---|
| Tóxica (necrose) | Hidrocarboneto<br>Metal<br>Cogumelo<br>Analgésico<br>Solvente | Tetracloreto de carbono<br>Fósforo amarelo<br>*Amanita phalloides*<br>Acetaminofeno<br>Dimetilformamida |
| Granulomas | Antiinflamatório<br>Antibiótico<br>Inibidor da xantina oxidase<br>Antiarrítmico<br>Anticonvulsivante | Fenilbutazona<br>Sulfonamidas<br>Alopurinol<br>Quinidina<br>Carbamazepina |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Isselbacher K *et al.* (editores): *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 13ª ed., McGraw-Hill, 1994.
[2]Diversos agentes provocam mais de um tipo de lesão hepática e aparecem em mais de uma categoria.
[3]Raramente associado a uma lesão semelhante à cirrose biliar primária.
[4]Ocasionalmente associado a hepatite crônica ativa ou necrose hepática em ponte ou cirrose.

### B. Alteração do Metabolismo da Amônia

O comprometimento da capacidade do fígado de destoxificar a amônia em uréia leva ao desenvolvimento de encefalopatia hepática, que se manifesta como alteração do estado mental. A encefalopatia hepática pode constituir uma manifestação precoce da hepatite fulminante aguda com disfunção hepatocelular intensa, inclusive antes do desenvolvimento de necrose hepatocelular máxima. Pode constituir uma etapa final na doença hepática crônica progressiva, com diminuição da capacidade funcional dos hepatócitos. Com mais freqüência, representa a conseqüência de uma carga aumentada de amônia no paciente com função hepática marginal ou com derivação portossistêmica significativa. Por conseguinte, a encefalopatia pode surgir como primeiro sinal de sangramento GI reativado (em conseqüência da produção aumentada de amônia e de outros produtos, por causa da degradação de proteínas do sangue por micróbios do trato GI), ou pode ser causada simplesmente por um aumento na ingestão de proteína (p. ex., ingestão de um *cheeseburger* por um paciente com cirrose). Por fim, o desenvolvimento de sepse nesses pacientes resulta em aumento do catabolismo das proteínas endógenas e, portanto, em produção elevada de amônia por causa da capacidade reduzida de destoxificação da amônia decorrente da doença hepática. Por conseguinte, o desenvolvimento de encefalopatia em paciente com doença hepática crônica exige a investigação de possível ocorrência de sangramento GI agudo, bem como infecção potencialmente catastrófica. Enquanto se aguardam os resultados dos estudos diagnósticos (p. ex., medidas seriadas do hematócrito e culturas de sangue, urina e líquido ascítico), a terapia deve ser orientada para melhorar o estado mental por uma diminuição na absorção de amônia e de outras substâncias nocivas pelo trato GI. Quando o paciente recebe **lactulose**, um carboidrato não-absorvível, cujo metabolismo pelos micróbios cria um ambiente ácido, a amônia é retida na forma de $NH_4^+$ no lúmen intestinal e excretada pela diarréia osmótica resultante. Assim, é possível impedir que essa toxina penetre na circulação portal, com melhora gradual do estado mental do paciente. A lactulose também seleciona uma flora bacteriana intestinal que produz menos amônia.

Além disso, o conseqüente nível sanguíneo elevado de amônia e de outros compostos nitrogenados pode exercer uma supra-regulação dos receptores periféricos para produtos endógenos semelhantes aos benzodiazepínicos. Esses efeitos podem contribuir para a alteração da hemodinâmica sistêmica na doença hepática.

### C. Alteração da Depuração de Hormônios na Doença Hepática

Em condições normais, o fígado remove da corrente sanguínea a fração de hormônios esteróides que não estão ligados à globulina de ligação dos hormônios esteróides. Após a captação pelos hepatócitos, esses esteróides são oxidados, conjugados e excretados na bile, onde uma fração sofre circulação êntero-hepática. Na doença hepática acompanhada de derivação portossistêmica significativa, a depuração dos hormônios esteróides encontra-se diminuída, ocorre comprometimento da extração da fração de circulação êntero-hepática, e a conversão enzimática dos androgênios em estrogênios (aromatização periférica) está aumentada. O efeito final consiste em elevação dos níveis sanguíneos de estrogênio, o que, por sua vez, altera a síntese e a secreção de proteínas pelo hepatócito e a atividade microssomal P450. A síntese de algumas proteínas hepáticas aumenta, enquanto a de outras torna-se diminuída. A atividade do P450 aumenta quando o fígado tenta compensar parcialmente os níveis sanguíneos mais elevados de estrogênio por meio de um aumento de seu metabolismo. Por conseguinte, os indivíduos do sexo masculino com doença hepática exibem supressão tanto gonadal quanto hipofisária, bem como feminização.

## Equilíbrio do sódio e da água

Os pacientes com doença hepática freqüentemente apresentam anormalidades e complicações renais, mais comumente retenção de sódio e dificuldade na excreção de água. Aparentemente, não há lesão renal intrínseca, visto que os rins de pacientes com doença hepática tipicamente apresentam uma função normal quando transplantados em pacientes com fígado normal. Na realidade, as anormalidades renais associadas à doença hepática são funcionais e ocorrem em conseqüência de uma alteração da pressão intravascular induzida pela doença hepática e, talvez, devido aos níveis elevados de óxido nítrico

ou à perda de fatores ainda pouco elucidados, que são secretados pelo fígado ou endotélio. Quaisquer que sejam os mecanismos homeostáticos envolvidos, o volume intravascular é percebido como inadequado quando, na realidade, esse volume só apresenta uma distribuição imprópria. Os mecanismos renais de retenção de sal e de água são então estimulados para corrigir um estado percebido como depleção de volume. Alguns dos fatores que influenciam a retenção renal de sódio na doença hepática estão resumidos no Quadro 14.8. Os pacientes com doença hepática grave correm risco de insuficiência renal por causa dessas alterações hemodinâmicas.

### AUTO-AVALIAÇÃO

17. *Em que circunstâncias ocorre hipoglicemia na doença hepática?*
18. *Cite três conseqüências clínicas da colestase.*
19. *Quais são os possíveis fatores precipitantes que devem ser investigados em caso de desenvolvimento de encefalopatia hepática em um paciente com doença hepática crônica?*
20. *Por meio de que mecanismos os defeitos da coagulação podem representar uma conseqüência da doença hepática?*
21. *Forneça uma explicação para o hipogonadismo observado em homens com doença hepática.*

# FISIOPATOLOGIA DE DOENÇAS HEPÁTICAS ESPECÍFICAS

## HEPATITE AGUDA

A hepatite aguda é um processo inflamatório que leva à morte dos hepatócitos por necrose ou por indução do processo de apoptose (*i. e.*, morte celular programada). Uma ampla variedade de entidades clínicas pode provocar lesão global dos hepatócitos de início súbito. No mundo inteiro, a hepatite aguda é mais comumente causada por infecção por vários tipos de vírus. Embora esses agentes virais possam ser diferenciados pelos testes laboratoriais sorológicos com base em suas propriedades antigênicas, todos produzem doenças clinicamente semelhantes. Outros agentes infecciosos menos comuns também podem resultar em lesão hepática (Quadro 14.1). A hepatite aguda também é, algumas vezes, causada por exposição a fármacos (p. ex., isoniazida) ou venenos (p. ex., etanol).

### Apresentação clínica

A gravidade da doença na hepatite aguda varia desde assintomática e clinicamente inaparente até fulminante e fatal. A manifestação da hepatite aguda pode ser muito variável. Alguns pacientes são relativamente assintomáticos, sendo as anormalidades presentes apenas detectadas por exames laboratoriais. Outros podem exibir uma variedade de sinais e sintomas, incluindo anorexia, fadiga, perda de peso, náuseas, vômitos, dor abdominal no quadrante superior direito, icterícia, febre, esplenomegalia e ascite. A extensão da disfunção hepática também pode variar enormemente, exibindo uma correlação aproximada com a gravidade da lesão hepática. A extensão relativa da colestase *versus* necrose dos hepatócitos também é altamente variável. A inter-relação potencial entre a hepatite aguda, a hepatite crônica e a cirrose está ilustrada na Fig. 14.8.

### Etiologia

#### A. Hepatite Viral

A hepatite aguda é comumente causada por um de cinco vírus principais (Quadro 14.9): o vírus da hepatite A (HAV; anteriormente denominada hepatite infecciosa ou de incubação curta), o vírus da hepatite B (HBV; anteriormente denominada hepatite sérica ou de incubação longa), o vírus da hepatite C (HCV; uma forma da doença anteriormente denominada hepatite não-A, não-B ou hepatite pós-transfusional), o vírus da hepatite D (HDV; também denominado agente delta associado ao HBV) e o vírus da hepatite E (HEV; outra forma de hepatite não-A, não-B, que causa hepatite epidêmica nos países em desenvolvimento).

O Quadro 14.9 fornece um resumo das características importantes desses agentes virais. Outros vírus que podem causar hepatite aguda, embora com menos freqüência, incluem o vírus Epstein-Barr (que causa a mononucleose infecciosa), o citomegalovírus, o herpesvírus simples, o vírus da rubéola e o vírus da febre amarela. Um vírus de DNA recém-descoberto, o vírus SEN pode estar relacionado a uma hepatite aguda associada à transfusão não-atribuível a outros vírus.

A HAV, um pequeno vírus de RNA, causa doença hepática pela destruição direta dos hepatócitos e resposta imune do hospedeiro aos hepatócitos infectados. É transmitido de indivíduos infectados por via orofecal. Embora a maioria dos casos seja leve, a hepatite A provoca, em certas ocasiões, insuficiência he-

***Quadro 14.8*** Fatores que influenciam a retenção renal de sódio na doença hepática[1]

| |
|---|
| **Hormonais** |
| Produção renal elevada de endotelina |
| Hiperaldosteronismo decorrente de uma diminuição da depuração pelo fígado |
| Síntese diminuída de angiotensinogênio pelo fígado |
| Depuração diminuída de renina e de angiotensina II pelo fígado |
| Alteração do sistema de calicreína-cinina |
| Perda dos fatores natriuréticos humorais hepáticos |
| Fator natriurético atrial |
| Níveis sanguíneos elevados de estrogênios |
| Prolactina |
| Peptídio intestinal vasoativo |
| Produção periférica elevada de óxido nítrico |
| **Neurais** |
| Aumento da atividade do sistema nervoso simpático |
| **Hemodinâmicos** |
| Alterações do fluxo sanguíneo intra-renal |
| Derivação portossistêmica |
| Hipoalbuminemia |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Epstein M: Functional renal abnormalities in cirrhosis: Pathophysiology and management. Em: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease,* 2ª ed., Zakim D, Boyer JD (editores). Saunders, 1990.

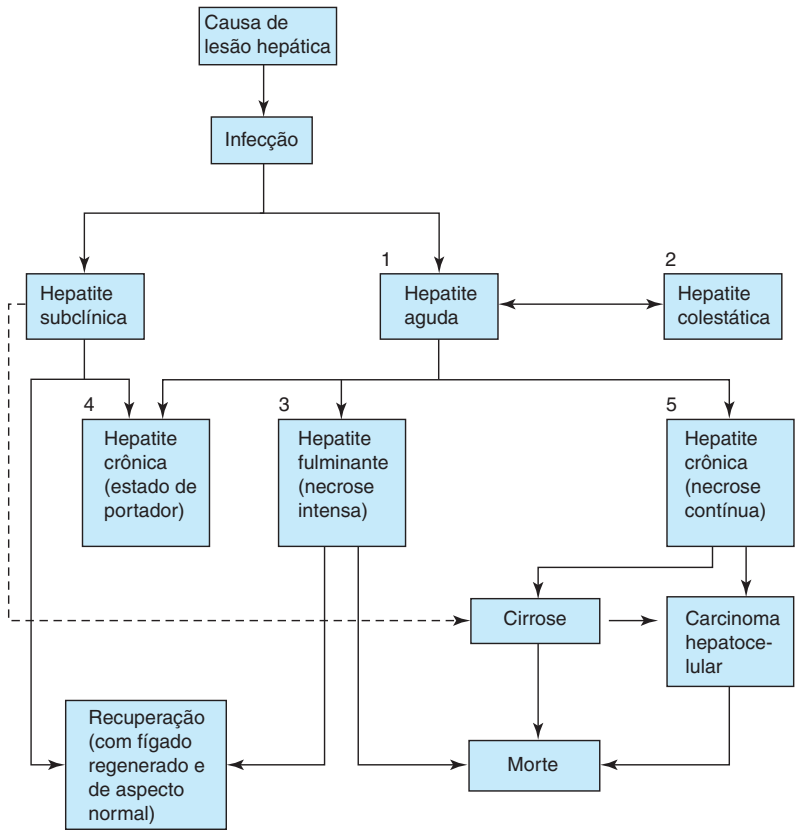



***Fig. 14.8*** Síndromes clínicas associadas à hepatite: hepatite aguda (1), que algumas vezes está associada à colestase intra-hepática (2). A hepatite fulminante (3) está associada à necrose maciça e apresenta uma alta taxa de mortalidade. A hepatite viral crônica pode levar a um estado de portador sem (4) ou com (5) necrose contínua dos hepatócitos. A hepatite crônica associada à necrose contínua freqüentemente progride para a cirrose, que não ocorre com aquela associada simplesmente a um estado de portador. (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1998, The McGraw-Hill Companies, Inc.)

pática fulminante e necrose hepatocelular intensa, resultando em morte. Independentemente de sua gravidade, os pacientes que se recuperam o fazem completamente, sem qualquer evidência de doença hepática residual, e possuem anticorpos que os protegem de uma reinfecção.

O HBV é um vírus de DNA transmitido por contato sexual ou pelo contato com sangue ou outros líquidos orgânicos infectados. Esse vírus não mata as células que infecta. Com efeito, os hepatócitos infectados morrem quase exclusivamente em conseqüência do ataque do sistema imune após reconhecimento dos antígenos virais sobre a sua superfície. Embora os casos de hepatite B sejam, em sua maioria, assintomáticos ou só produzam doença leve antes da eliminação do vírus, uma resposta imune excessiva pelo hospedeiro pode provocar insuficiência hepática fulminante. Em um número ainda menor de pacientes — tipicamente os que apresentam doença aguda leve —, a resposta imune é inadequada para eliminar o vírus por completo, e verifica-se o desenvolvimento de hepatite crônica.

O HCV produz uma forma de hepatite semelhante à infecção pelo HBV, porém com uma proporção bem maior de casos (70 a 85%) que progridem para a hepatite crônica.

O HDV, também conhecido como agente delta, é um vírus de RNA defeituoso, que necessita das funções auxiliares do HBV para causar infecção. Por conseguinte, os indivíduos cronicamente infectados pelo HBV correm alto risco de infecção pelo HDV, enquanto os que foram vacinados contra o HBV não apresentam nenhum risco. A infecção pelo HDV causa uma forma muito mais grave de hepatite, tanto em termos de proporção de casos fulminantes, quanto na porcentagem de casos que progridem para a hepatite crônica.

## B. Hepatite Tóxica

A maioria dos casos de doença hepática induzida por fármacos ocorre como hepatite aguda, embora alguns se manifestem na forma de colestase ou exibam outros padrões (Quadro 14.7). A incidência da hepatite fármaco-induzida está aumentando; na atualidade, o acetaminofeno constitui a causa mais comum de hepatite fulminante nos EUA e no Reino Unido. As toxinas hepáticas podem ser ainda subdivididas em substâncias cuja toxicidade é previsível e dependente da dose na maioria dos indivíduos (p. ex., acetaminofeno) e naquelas que causam reações imprevisíveis (idiossincráticas), sem qualquer relação com a dose. Os Quadros 14.10 e 14.11 fornecem um resumo dos possíveis mecanismos da doença hepática fármaco-induzida idiossincrática e relacionada com a dose. As reações idiossincráticas a fármacos podem ser causadas por uma predisposição genética em indivíduos suscetíveis a determinadas vias do metabolismo de fármacos que geram intermediários tóxicos. Exemplos notáveis de fármacos que causaram insuficiência hepática aguda e que foram retirados do mercado nos EUA incluem o bronfenaco, um antiinflamatório não-esteróide (AINE), e o sulfato de troglitazona, uma tiazolidinediona utilizada como agente que potencializa a sensibilidade à insulina no diabetes melito. Outras tiazolidinedionas, como a rosiglitazona e a pioglitazona, não parecem ter a mesma complicação, embora seja recomendada a realização de testes rotineiros das transaminases para pacientes em uso desses fármacos. Os inibidores da HMG-CoA redutase, como atorvastatina, lovastatina e outros, estão associados a níveis elevados de transaminases em menos de 3% dos pacientes e a poucos casos de insuficiência hepática aguda.

***Quadro 14.9*** Características de vários tipos de hepatite viral[1]

| | Hepatite A | Hepatite B | Hepatite C | Hepatite D | Hepatite E |
|---|---|---|---|---|---|
| **Apresentação clínica** | | | | | |
| Início | Abrupto | Insidioso | Insidioso | Insidioso | Abrupto |
| Período de incubação | | | | | |
| Faixa (dias) | 15 a 20 | 28 a 160 | 14 a 160 | | |
| Média (dias) | 30 | 8 | 50 | | 40 |
| **Sintomas** | | | | | |
| Artralgia, exantema | Incomuns | Comuns | Incomuns | Incomuns | Comuns |
| Febre | Comum | Incomum | Incomum | Comum | Comum |
| Náuseas, vômitos | Comuns | Comuns | Comuns | Comuns | Comuns |
| Icterícia | Incomum em crianças | Mais comum na hepatite A | Incomum | Comum | Comum |
| **Dados laboratoriais** | | | | | |
| Duração da elevação das enzimas | Curta | Prolongada | Semelhante à hepatite B | Semelhante à hepatite B | |
| Tipo viral | RNA | DNA | RNA | RNA | RNA |
| | Picornavírus | Hepadnavírus | Flavivírus | Vírus defeituoso | Não-classificado |
| **Testes sorológicos** | | | | | |
| Antígenos | Sim | Sim | Não | Não | Sim |
| Anticorpo | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| **Localização do vírus** | | | | | |
| Sangue | Transitória | Prolongada | Prolongada | Prolongada | Transitória? |
| Fezes | Sim | Não | Não | Não | Sim |
| Outros locais | ? | Sim | ? | ? | ? |
| **Desfecho** | | | | | |
| Gravidade da doença aguda | Leve | Moderada | Leve | Moderada a grave | Grave |
| Taxa de mortalidade | Baixa (< 0,1%) | Baixa (< 0,5%) | Nenhuma (na doença aguda) | Alta (5%) | Moderada (+3%) |
| Hepatite crônica | Não | Sim | Sim | Sim | Não |
| Portador crônico | Não | Sim | Sim | Sim | Não |
| **Associada a neoplasia** | Não | Sim | Sim | Sim | Não |
| **Transmissão** | | | | | |
| Oral | + | ± | Não? | Não? | + |
| Percutânea | Rara | + | + | + | – |
| Sexual | + | + | – | + | ? |
| Perinatal | – | + | ± | – | ? |
| **Vacina** | Sim | Sim | Não | Não (vacinar contra HBV) | Não |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Seeff LB: Diagnosis therapy, and prognosis of viral hepatitis. Em: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease,* 2ª ed., Zakim D, Boyer JD (editores). Saunders, 1990.

A evolução temporal da hepatite aguda é altamente variável. Na hepatite A, a icterícia é tipicamente observada em 4 a 8 semanas após a exposição, ao passo que, na hepatite B, a icterícia ocorre habitualmente em 8 a 20 semanas após a exposição (Fig. 14.9). Tipicamente, a hepatite induzida por fármacos e toxinas ocorre a qualquer momento, durante ou pouco após a exposição, e sofre resolução com a interrupção do agente agressor. Esse é habitualmente o caso para as reações idiossincráticas e dependentes da dose.

A hepatite aguda tipicamente regride em 3 a 6 meses. A lesão hepática que prossegue por mais de 6 meses é arbitrariamente definida como hepatite crônica e sugere, na ausência de exposição contínua a um agente nocivo, a atuação do sistema imune ou de outros mecanismos.

## Patogenia

### A. Hepatite Viral

Os agentes virais responsáveis pela hepatite aguda infectam em primeiro lugar os hepatócitos. Durante o período de incubação, a intensa replicação do vírus nas células hepáticas leva ao

***Quadro 14.10*** Reações medicamentosas idiossincráticas e células afetadas[1]

| Tipo de reação | Efeitos sobre as células | Exemplos de fármacos |
|---|---|---|
| Hepatocelular | Efeito direto ou a produção por complexo enzima-fármaco leva à disfunção celular, disfunção da membrana ou resposta das células T citotóxicas | Isoniazida, trazodona, diclofenaco, nefazodona, venlafaxina, lovastatina |
| Colestase | Lesão da membrana canalicular e dos transportadores | Clorpromazina, estrogênio, eritromicina e seus derivados |
| Imunoalérgica | Os complexos de enzima-fármaco sobre a superfície celular induzem uma resposta da IgE | Halotano, fenitoína, sulfametoxazol |
| Granulomatosa | Os macrófagos e linfócitos infiltram o lóbulo hepático | Diltiazem, sulfas, quinidina |
| Gordura microvesicular | Alteração da respiração mitocondrial, a β-oxidação leva à acidose láctica e ao acúmulo de triglicerídios | Didanosina, tetraciclina, ácido acetilsalicílico, ácido valpróico |
| Esteato hepatite | Multifatorial | Amiodarona, tamoxifeno |
| Auto-imune | Resposta dos linfócitos citotóxicos dirigidos para componentes da membrana do hepatócito | Nitrofurantoína, metildopa, lovastatina, minociclina |
| Fibrose | Ativação das células estreladas do fígado | Metotrexato, excesso de vitamina A |
| Colapso vascular | Provoca lesão isquêmica ou hipóxica | Ácido nicotínico, cocaína, metilenodioximetanfetamina |
| Oncogênese | Estimula a formação de tumor | Anticoncepcionais orais, androgênios |
| Mista | Lesões citoplasmática e canalicular, lesão direta dos ductos biliares | Amoxicilina-clavulanato, carbamazepina, fitoterápicos, ciclosporina, metimazol, troglitazona |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003;349:474.

aparecimento de componentes virais (inicialmente, antígenos; posteriormente, anticorpos) na urina, nas fezes e nos líquidos orgânicos. Em seguida, ocorrem morte dos hepatócitos e resposta inflamatória associada, seguidas de alterações nas provas de função hepática e aparecimento de vários sinais e sintomas de doença hepática.

**1. Lesão hepática —** a resposta imunológica do hospedeiro desempenha um papel importante, embora não totalmente elucidado, na patogenia da lesão hepática. Por exemplo, na hepatite B, o vírus provavelmente não é diretamente citopático. Com efeito, existem portadores assintomáticos do HBV que apresentam função hepática e características histológicas normais. Por outro lado, a resposta imune celular do hospedeiro desempenha um importante papel na produção de lesão celular hepática. Os pacientes com defeitos da imunidade celular têm mais tendência a apresentar infecção crônica pelo HBV do que curar-se da infecção. As amostras histológicas de pacientes com lesão hepática relacionada com o HBV revelam linfócitos adjacentes às células hepáticas necróticas. Acredita-se que os linfócitos T citolíticos tornam-se sensibilizados e passam a reconhecer antígenos do vírus da hepatite B (p. ex., pequenas quantidades do antígeno de superfície da hepatite B [HBsAg]) e antígenos do hospedeiro sobre a superfície das células hepáticas infectadas pelo HBV.

**2. Manifestações extra-hepáticas —** os fatores imunes também podem ser importantes na patogenia das manifestações extra-hepáticas da hepatite viral aguda. Por exemplo, na hepatite B, um pródromo semelhante à doença do soro, caracterizado por febre, erupção urticária, angioedema, artralgias e artrite, parece estar relacionado com a lesão tecidual mediada por imunocomplexos. Durante o pródromo inicial, os imunocomplexos circulantes consistem em HBsAg em altos títulos em associação a pequenas quantidades de anti-HBs. Esses imunocomplexos circulantes depositam-se nas paredes dos vasos sanguíneos, levando à ativação da cascata do complemento. Nos pacientes com artrite, os níveis séricos de complemento estão diminuídos, e o complemento pode ser detectado em imunocomplexos circulantes contendo HBsAg, anti-HBs, imunoglobulina (Ig), G, IgM, IgA e fibrina. A crioglobulinemia constitui um achado comum na hepatite C crônica.

Acredita-se que os fatores imunes sejam importantes na patogenia de algumas manifestações clínicas em pacientes que se tornam portadores crônicos do HBsAg após hepatite aguda.

***Quadro 14.11*** Mecanismos postulados de doença hepática induzida por fármacos[1]

| Efeito | Exemplo |
|---|---|
| Alteração das propriedades físicas das membranas | Estrogênios |
| Inibição das enzimas da membrana (p. ex., $Na^+$-$K^+$ATPase) | Metabólitos da clorpromazina |
| Interferência nos processos de captação hepática | Rifampicina |
| Comprometimento da função citoesquelética | Metabólitos da clorpromazina |
| Formação de complexos insolúveis na bile | Clorpromazina |
| Conversão em intermediários reativos Produção de modificações covalentes das macromoléculas teciduais por eletrófilos | Acetaminofeno |
| Peroxidação dos lipídios por radicais livres | Tetracloreto de carbono |
| Ciclo redox com produção de radicais de oxigênio | Nitrofurantoína |

[1]Reproduzido, com autorização, de Bass NM, Ockner RK: Drug-induced liver disease. Em: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease,* 2ª ed., Zakim D, Boyer JD (editores). Saunders, 1990.

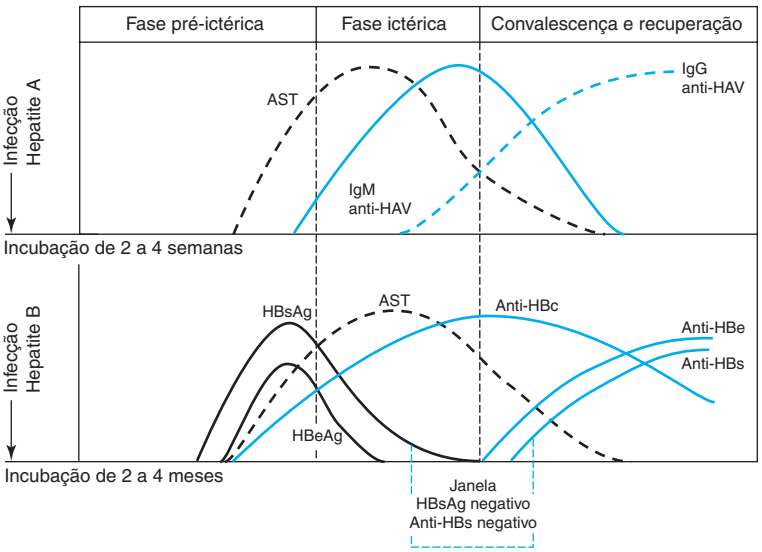



***Fig. 14.9*** Níveis séricos de anticorpos e de antígeno na hepatite A e na hepatite B. (AST, aspartato aminotransferase, um marcador de lesão e necrose hepatocelular; IgM anti-HAV, resposta humoral precoce dos anticorpos à infecção pelo vírus da hepatite A; IgG anti-HAV, resposta humoral tardia à infecção pelo vírus da hepatite A; HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B, um marcador de expressão ativa do gene viral; HBeAg, antígeno precoce da hepatite B, um marcador de infectividade.) Os anticorpos dirigidos contra antígenos de superfície ou antígenos precoces (anti-HBs ou anti-HBe) indicam imunidade. (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1998, The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Por exemplo, nos pacientes que desenvolvem glomerulonefrite com síndrome nefrótica, a investigação histopatológica revela depósito de HBsAg, de imunoglobulina e do complemento na membrana basal glomerular. Nos pacientes com poliarterite nodosa em desenvolvimento, são observados depósitos semelhantes nas artérias de pequeno e médio calibres acometidas.

### B. Hepatite Alcoólica

O etanol possui efeitos tóxicos diretos e indiretos sobre o fígado, bem como efeitos sobre muitos sistemas orgânicos do corpo. Seus efeitos diretos podem resultar do aumento da fluidez das membranas biológicas e, portanto, da interrupção das funções celulares. Seus efeitos indiretos sobre o fígado representam, em parte, uma conseqüência de seu metabolismo. O etanol sofre oxidação seqüencial a acetaldeído, e, em seguida, a acetato, com geração de NADH e trifosfato de adenosina (ATP). Em conseqüência da elevada relação entre NAD reduzido e oxidado, que é gerado, as vias de oxidação dos ácidos graxos e da gliconeogênese são inibidas, enquanto a síntese de ácidos graxos é favorecida. O etanol também pode alterar, tanto em termos quantitativos quanto qualitativos, o padrão de expressão gênica em vários tecidos, particularmente no fígado, resultando em comprometimento da homeostasia e maior sensibilidade a outras toxinas. Esses, bem como outros mecanismos bioquímicos, podem contribuir para a observação comum de acúmulo de gordura no fígado de alcoólicos e a tendência ao desenvolvimento de hipoglicemia em alcoólicos com depleção do glicogênio hepático em conseqüência de jejum. O metabolismo do etanol também afeta o fígado, gerando acetaldeído, que reage com grupos amino primários para inativar enzimas, resultando em toxicidade direta do hepatócito onde é gerado. Além disso, as proteínas assim modificadas podem ativar o sistema imune contra antígenos que previamente eram tolerados como "próprios".

Existe uma considerável variação entre indivíduos na quantidade de etanol necessária para causar lesão aguda do fígado. Ainda não foi estabelecido se existem fatores nutricionais, genéticos ou outros responsáveis por essas diferenças. Os mecanismos considerados responsáveis pela lesão hepática induzida por etanol estão relacionados no Quadro 14.12.

***Quadro 14.12*** Mecanismos de lesão do hepatócito pelo etanol[1]

**Desorganiza a porção lipídica das membranas celulares, resultando em alterações adaptativas na sua composição:**
- Aumento da fluidez e da permeabilidade das membranas
- Comprometimento na organização das glicoproteínas nas membranas
- Comprometimento da secreção de glicoproteínas
- Comprometimento na ligação e internalização de grandes ligantes
- Formação de mitocôndrias anormais
- Comprometimento do transporte de pequenos ligantes
- Comprometimento das enzimas envoltas por membrana
- Alterações adaptativas na composição dos lipídios, resultando em aumento da peroxidação dos lipídios
- Exposição anormal de antígenos sobre a membrana plasmática

**Altera a capacidade dos hepatócitos de lidar com toxinas ambientais:**
- Induz as enzimas envolvidas no metabolismo de xenobióticos
- Inibe diretamente as enzimas envolvidas no metabolismo de xenobióticos
- Induz deficiência nos mecanismos de proteção contra a lesão por causa de metabólitos reativos
- Aumenta a toxicidade do $O_2$

**A oxidação do etanol produz acetaldeído, um intermediário tóxico e reativo:**
- Inibe a exportação de proteínas do fígado
- Modifica a síntese de proteínas hepáticas em animais em jejum
- Altera o metabolismo de co-fatores essenciais para a atividade enzimática — piridoxina, folato, colina, zinco, vitamina E
- Altera o potencial de oxidação-redução do hepatócito
- Induz desnutrição

[1]Reproduzido, com autorização, de Zakim D, Boyer TD, Montgomery C: Alcoholic liver disease. Em: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 2ª ed., Zakim D, Boyer JD (editores). Saunders, 1990.

## Patologia

Na hepatite aguda não-complicada, os achados histológicos típicos consistem em: (1) degeneração e necrose focais dos hepatócitos, com destruição celular, vacuolização e degeneração acidofílica (células contraídas, com citoplasma eosinofílico e núcleos picnóticos); (2) inflamação das áreas portais, com infiltração por células mononucleares (linfócitos pequenos, plasmócitos, eosinófilos); (3) proeminência das células de Kupffer e

dos ductos biliares; e (4) colestase (interrupção do fluxo de bile) com tampões biliares. Tipicamente, embora haja destruição do padrão regular dos cordões de hepatócitos, a estrutura da reticulina é preservada.

A recuperação da hepatite aguda de qualquer etiologia caracteriza-se, histologicamente, por regeneração dos hepatócitos, com numerosas figuras mitóticas e células multinucleadas e por restauração em grande parte completa da arquitetura lobular normal.

Na hepatite aguda, observa-se menos comumente (1 a 5% dos pacientes) uma lesão histológica mais grave, denominada **necrose hepática em ponte** (também denominada necrose subaguda, submaciça ou confluente). Formam-se pontes entre os lóbulos, visto que a necrose acomete grupos contínuos de hepatócitos, resultando em grandes áreas de perda de células hepáticas e colapso da rede de reticulina. As zonas necróticas ("pontes"), que consistem em reticulina condensada, restos celulares inflamatórios e células hepáticas em degeneração estabelecem conexões entre áreas portais ou centrais adjacentes, ou podem acometer todo um lóbulo.

Raramente, na necrose hepática intensa ou na hepatite fulminante (< 1% dos pacientes), o fígado torna-se pequeno, contraído e mole (atrofia amarela aguda). O exame histológico revela necrose intensa dos hepatócitos na maioria dos lóbulos, resultando em extenso colapso e condensação da rede de reticulina e estruturas portais (ductos biliares e vasos).

A patologia da hepatite alcoólica difere, em algumas maneiras, daquela da hepatite viral. As características patológicas específicas da hepatite alcoólica consistem em acúmulo de corpúsculo hialino de Mallory e infiltração de leucócitos polimorfonucleares.

## Manifestações clínicas

### A. Hepatite Viral

A hepatite viral aguda manifesta-se habitualmente em três fases: o pródromo, a fase ictérica e a fase de convalescença.

**1. Pródromo —** o pródromo caracteriza-se por três conjuntos de sinais e sintomas: (1) sinais e sintomas constitucionais inespecíficos: mal-estar, fadiga e febre baixa; (2) sinais e sintomas GI: anorexia, náuseas, vômitos, alteração do olfato e do paladar (perda do paladar para café ou cigarros) e desconforto abdominal no quadrante superior direito (o aumento do tamanho do fígado), e (3) sinais e sintomas extra-hepáticos: cefaléia, fotofobia, tosse, coriza, mialgias, erupção urticariforme, artralgias ou artrite (10 a 15% dos pacientes com HBV) e, raramente, hematúria ou proteinúria.

**2. Fase ictérica —** os sintomas constitucionais costumam melhorar, embora possa ocorrer uma discreta perda de peso. Se a colestase for grave, ocorre prurido. A dor abdominal no quadrante superior direito em conseqüência do aumento e da hipersensibilidade do fígado, que estava presente na fase prodrômica, continua. Verifica-se a presença de esplenomegalia em 10 a 20% dos pacientes.

A icterícia pode manifestar-se pela cor amarelada das escleras, da pele ou das mucosas. Em geral, a icterícia só é percebida ao exame físico quando o nível sérico de bilirrubina ultrapassa 2,5 mg/dℓ (41,75 μmol/ℓ). A **hiperbilirrubinemia direta** refere-se à elevação dos níveis de bilirrubina conjugada na corrente sanguínea. Sua presença indica capacidade inalterada dos hepatócitos de conjugar bilirrubina, porém com defeito na excreção de bilirrubina na bile, em conseqüência de colestase intra-hepática ou doença obstrutiva pós-hepática do trato biliar, com transbordamento da bilirrubina conjugada fora dos hepatócitos para a corrente sanguínea.

As alterações na cor das fezes (que ficam mais claras) e na cor da urina (escurecimento) precedem com freqüência a icterícia clinicamente evidente. Isso reflete a perda de metabólitos da bilirrubina das fezes em conseqüência de comprometimento do fluxo biliar. Os metabólitos da bilirrubina hidrossolúveis (conjugados) são excretados na urina, enquanto os metabólitos insolúveis em água acumulam-se nos tecidos, produzindo icterícia. Observe que, na maioria dos casos de hepatite viral aguda, o grau de comprometimento hepático é leve o suficiente para não haver desenvolvimento de icterícia.

As equimoses sugerem coagulopatia, que pode ser causada pela perda da capacidade de absorção da vitamina K do intestino (causada por colestase) ou pela diminuição da síntese de fatores da coagulação. Raramente, a perda da depuração dos fatores da coagulação ativados desencadeia uma coagulação intravascular disseminada. A coagulopatia em que o tempo de protrombina pode ser corrigido com injeções de vitamina K, mas não com vitamina K por via oral, sugere doença colestática, visto que a captação de vitamina K pelo intestino depende do fluxo biliar. Se não houver correção do tempo de protrombina com vitamina K oral ou parenteral, deve-se suspeitar de incapacidade de sintetizar os polipeptídios dos fatores da coagulação (p. ex., em conseqüência de disfunção hepatocelular intensa). A correção do tempo de protrombina com vitamina K oral apenas sugere mais uma deficiência nutricional do que uma doença hepática como base da coagulopatia.

As determinações dos níveis séricos de várias enzimas, cuja localização normal é primariamente nos hepatócitos, fornecem uma indicação sobre a extensão da necrose dessas células. Por motivos que ainda não estão esclarecidos, talvez em razão da polaridade dos hepatócitos, certas formas de doença hepática tipicamente resultam em elevações desproporcionais de alguns parâmetros. Assim, na hepatite alcoólica, mas não na hepatite viral, a AST está, com freqüência, desproporcionalmente elevada em relação à ALT (relação AST:ALT > 2,0). Uma hipótese aventada é a de que esse achado se deve a uma deficiência de piridoxina nos alcoólicos. De modo semelhante, na colestase, a fosfatase alcalina costuma estar desproporcionalmente elevada em comparação com a AST ou a ALT.

A determinação dos títulos de antígenos e anticorpos constitui uma maneira conveniente de estabelecer se um episódio de hepatite aguda é causado por infecção viral. Além disso, por causa da produção precoce de anticorpos IgM após exposição a antígenos (*i. e.*, pouco depois do início da doença), a presença de anticorpos IgM contra o HAV ou contra o antígeno do cerne do HBV (HBcAg) fornece uma forte evidência de que o episódio de hepatite aguda é decorrente de infecção viral correspondente. Vários meses depois do início da doença, os títulos de anticorpos IgM diminuem e são substituídos por anticorpos da classe IgG, indicando imunidade para recidiva da infecção pelo mesmo vírus. A presença de antígeno precoce da hepatite B (HBeAg) correlaciona-se bem com um elevado grau de infectividade (Quadro 14.13). Todavia, testes de DNA mais sensíveis demonstraram baixos níveis de DNA viral no sangue de muitos indivíduos HBeAg-negativos, mas que ainda são infecciosos. São observadas alterações sutis ou profundas do estado mental na necrose hepática fulminante. Acredita-se

***Quadro 14.13*** Padrões sorológicos observados comumente na infecção da hepatite B[1]

| HBsAg | Anti-HBs | Anti-HBc | HBeAg | Anti-HBe | Interpretação |
|---|---|---|---|---|---|
| + | – | IgM | + | – | Infecção aguda pelo HBV, alta infectividade |
| + | – | IgG | + | – | Infecção crônica pelo HBV, alta infectividade |
| + | – | IgG | – | + | Infecção aguda tardia ou crônica pelo HBV, baixa infectividade |
| + | + | + | +/– | +/– | 1. HBsAg de um subtipo e anti-HBs heterotípico (comum)<br>2. Processo de soroconversão de HBsAg em anti-HBs (raramente) |
| – | – | IgM | +/– | +/– | 1. Infecção aguda pelo HBV<br>2. Janela anti-HBc |
| – | – | IgG | – | +/– | 1. Portador de baixos níveis de HBsAg<br>2. Infecção pregressa remota |
| – | + | IgG | – | +/– | Recuperação da infecção pelo HBV |
| – | + | – | – | – | 1. Imunização com HBsAg (após vacinação)<br>2. Infecção pregressa remota (?)<br>3. Falsa positiva |

[1]Reproduzido, com autorização, de Dienstag DL, Wards JR, Isselbacher KJ: Acute hepatitis. Em: *Harrison's Principles of Internal Medicine*,12ª ed. Wilson JD *et al.* (editores). McGraw-Hill, 1991.

que a encefalopatia esteja relacionada, em parte, com a incapacidade de destoxificação da amônia, que normalmente ocorre através do ciclo da uréia. Outros produtos, como o ácido γ-aminobutírico (GABA), podem não ser metabolizados. Embora a amônia seja uma neurotoxina, ainda não se sabe se ela constitui o principal agente da disfunção do SNC, ou se os níveis sanguíneos elevados de GABA (ou de outros compostos) podem atuar de modo sinérgico, alterando o estado mental, por causa de seu papel como importante neurotransmissor inibitório.

Além das alterações encefalopáticas causadas pelo acúmulo de toxinas, a insuficiência hepática aguda está associada à encefalopatia em conseqüência de edema cerebral causado por elevação da pressão intracraniana, talvez relacionada com alterações da barreira hematencefálica.

A insuficiência hepática fulminante pode ser complicada por disfunção renal. Pode-se verificar o desenvolvimento de azotemia pré-renal nos pacientes afetados quando a taxa de filtração glomerular cai secundariamente à depleção do volume intravascular. Um estado de depleção do volume intravascular pode ser induzido pela combinação de ingestão oral diminuída, vômitos e formação de ascite. Esse processo, se não for corrigido, pode levar à necrose tubular aguda e à insuficiência renal aguda. Outras causas de disfunção renal na insuficiência hepática fulminante incluem toxinas (p. ex., acetaminofeno ou envenenamento por *Amanita*) ou síndrome hepatorrenal. O nível sérico de creatinina é uma medida mais acurada do que a uréia sanguínea para o comprometimento renal na insuficiência hepática fulminante em decorrência da produção hepática diminuída de uréia. Outras complicações da insuficiência hepática fulminante incluem disfunção cardiovascular, em conseqüência de vasodilatação sistêmica e hipotensão, edema pulmonar, coagulopatia, sepse e hipoglicemia.

**3. Fase de convalescença —** a fase de convalescença caracteriza-se pelo desaparecimento completo dos sintomas constitucionais, porém com anormalidades persistentes nas provas de função hepática. Ocorre melhora gradual dos sinais e sintomas.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**22.** *Descreva a variedade de apresentações clínicas da hepatite aguda.*

**23.** *Quais são os vírus que podem causar hepatite?*

**24.** *Cite algumas manifestações extra-hepáticas da hepatite viral.*

**25.** *Qual é a base das manifestações extra-hepáticas da hepatite viral?*

## HEPATITE CRÔNICA

A hepatite crônica faz parte de uma categoria de doenças caracterizadas pela combinação de necrose dos hepatócitos e inflamação de gravidade variável, que persistem por mais de 6 meses. A hepatite crônica pode ser causada por infecção viral, fármacos e toxinas, fatores genéticos e metabólicos, ou pode ser de etiologia desconhecida. A gravidade abrange desde uma doença estável assintomática, caracterizada apenas por anormalidades laboratoriais, até uma doença grave e gradualmente progressiva, culminando em cirrose, insuficiência hepática e morte. Com base nos achados clínicos, laboratoriais e de biopsia, a hepatite crônica é mais bem avaliada com base na (1) distribuição e gravidade da inflamação, (2) grau de fibrose e (3) etiologia, que possui implicações importantes em termos de prognóstico. O Quadro 14.14 fornece um sistema de pontuação simplificado para avaliação de biopsias hepáticas para hepatite crônica.

### Apresentação clínica

Os pacientes podem apresentar fadiga, mal-estar, febre baixa, anorexia, perda de peso, icterícia intermitente leve e hepatoesplenomegalia discreta. Outros são a princípio assintomáticos e, posteriormente, durante a evolução da doença, apresentam

as complicações da cirrose, incluindo sangramento de varizes, coagulopatia, encefalopatia, icterícia e ascite. Em contraste com a hepatite crônica persistente, alguns pacientes com hepatite crônica ativa, particularmente aqueles sem evidências sorológicas de infecção antecedente por HBV, apresentam sintomas extra-hepáticos, como exantema cutâneo, diarréia, artrite e vários distúrbios auto-imunes (Quadro 14.15).

## Etiologia

Ambos os tipos de hepatite crônica podem ser causados por infecção por vários vírus da hepatite (p. ex., hepatite B com ou sem superinfecção pelo vírus da hepatite D e hepatite C); por uma variedade de fármacos e venenos (p. ex., etanol, isoniazida, acetaminofeno), freqüentemente em quantidades insuficientes para causar hepatite aguda sintomática; por distúrbios genéticos e metabólicos (p. ex., deficiência de $\alpha_1$-antiprotease [$\alpha_1$-antitripsina], doença de Wilson); ou por lesão imunologicamente mediada de origem desconhecida. O Quadro 14.1 fornece um resumo das causas conhecidas de hepatite crônica. Cerca de 1 a 2% de indivíduos sadios sob os demais aspectos com hepatite B aguda permanecem cronicamente infectados pelo HBV; o risco é maior em pacientes imunocomprometidos ou de idade jovem. Entre aqueles que apresentam infecção crônica, cerca de 66% desenvolvem hepatite crônica leve, enquanto 33% apresentam hepatite crônica grave (ver discussão adiante). A superinfecção por HDV em um paciente com infecção crônica por HBV está associada a uma taxa muito mais alta de hepatite crônica do que aquela observada na infecção isolada pelo vírus da hepatite B. A superinfecção por hepatite D em pacientes com hepatite B também está associada a uma alta incidência de insuficiência hepática fulminante. Por fim, 70 a 85% dos indivíduos com hepatite C aguda pós-transfusional ou adquirida na comunidade desenvolvem hepatite crônica.

***Quadro 14.14*** Sistema de pontuação simplificado para a hepatite crônica[1]

**1. Grau**
- A. Inflamação portal e hepatite de interface
  - 0 Ausente ou mínima
  - 1 Inflamação portal apenas
  - 2 Hepatite de interface leve ou localizada
  - 3 Hepatite de interface moderada ou mais extensa
  - 4 Hepatite de interface grave e disseminada
- B. Atividade lobular
  - 0 Nenhuma
  - 1 Células inflamatórias, porém sem lesão hepatocelular
  - 2 Necrose focal ou apoptose
  - 3 Lesão hepatocelular grave
  - 4 A lesão inclui necrose confluente em ponte

**2. Estágio**
- 0 Nenhuma fibrose
- 1 Fibrose limitada aos tratos portais
- 2 Septos periportais ou portal-portal, porém com integridade da relação vascular
- 3 Fibrose com estrutura deformada, porém sem cirrose óbvia
- 4 Cirrose provável ou definida

[1]Reimpresso, com autorização, de Jevon GP: Grade and stage for chronic hepatitis. Pediatr Dev Pathol 2001;4:371.

***Quadro 14.15*** Distúrbios auto-imunes e manifestações extra-hepáticas associados à hepatite ativa crônica[1]

- Tireoidite
- Tireotoxicose (rara)
- Hipotireoidismo
- Anemia hemolítica auto-imune
- Poliartrite
- Capilarite
- Glomerulonefrite
- Distúrbios pulmonares
  - Alveolite fibrosante
  - Hipertensão pulmonar primária
- Amenorréia e outras anormalidades menstruais
- Colite ulcerativa
- Gamopatia monoclonal
- Síndrome de hiperviscosidade
- Líquen plano
- Polimiosite
- Uveíte

[1]Reproduzido, com autorização, de Maddrey WC: Chronic hepatitis. Em: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease,* 2ª ed., Zakim D, Boyer JD (editores). Saunders, 1990.

## Patogenia

Acredita-se que muitos casos de hepatite crônica representam um ataque imunologicamente mediado sobre o fígado, que ocorre em razão da persistência de certos vírus da hepatite ou após exposição prolongada a determinados fármacos ou substâncias nocivas (Quadro 14.16). Em alguns casos, não foi identificado nenhum mecanismo. A evidência de que o distúrbio é imunologicamente mediado provém de biopsias hepáticas, que revelam a presença de inflamação (infiltração de linfócitos) em regiões características da arquitetura hepática (p. ex., portal *versus* lobular). Além disso, ocorre uma variedade de distúrbios auto-imunes com alta freqüência em pacientes com hepatite crônica (Quadro 14.15).

### A. Hepatite Crônica Pós-Viral

Em cerca de 5% dos casos de infecção por HBV e em 70 a 85% das infecções de hepatite C, a resposta imune é inadequada

***Quadro 14.16*** Fármacos implicados na etiologia da hepatite crônica[1]

| Fármaco | Uso |
|---|---|
| Acetaminofeno | Analgésico |
| Amiodarona | Antiarrítmico |
| Ácido acetilsalicílico | Analgésico |
| Etanol | Abusivo |
| Isoniazida | Terapia antituberculosa |
| Metildopa | Anti-hipertensivo |
| Nitrofurantoína | Antibiótico |
| Propiltiouracila | Terapia antitireoidiana |
| Sulfonamidas | Antibiótico |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Bass NM, Ockner RK: Drug-induced liver disease. Em: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease,* 2ª ed., Zakim D, Boyer JD (editores). Saunders, 1990.

para eliminar o vírus do fígado, resultando em infecção persistente. O indivíduo torna-se um portador crônico e passa a produzir o vírus de modo intermitente, permanecendo, assim, infeccioso para outras pessoas. Em nível bioquímico, esses pacientes freqüentemente apresentam DNA viral integrado em seus genomas, resultando na expressão anormal de certas proteínas virais, com ou sem produção do vírus intacto. Os antígenos virais expressos sobre a superfície celular dos hepatócitos estão associados a determinantes HLA da classe I, induzindo, assim, a citotoxicidade linfocitária e resultando em hepatite. A gravidade da hepatite crônica depende, em grande parte, da atividade da replicação viral e da resposta do sistema imune do hospedeiro.

Independentemente do risco de progressão para a cirrose, a hepatite B crônica predispõe o paciente ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Ainda não foi elucidado se a infecção pelo vírus da hepatite B constitui o fator iniciador ou simplesmente um promotor no processo da tumorigênese.

### B. Hepatite Crônica Alcoólica

O desenvolvimento de doença hepática crônica em resposta a alguns venenos ou toxinas pode representar um processo de deflagração de uma predisposição genética subjacente ao ataque imune sobre o fígado. Entretanto, na hepatite alcoólica, os episódios repetidos de lesão aguda provocam, em última análise, necrose, fibrose e regeneração, levando finalmente à cirrose (Fig 14.10). Como em outras formas de hepatopatia, observa-se uma considerável variação na extensão dos sintomas antes do desenvolvimento da cirrose.

### C. Hepatite Crônica Idiopática

Alguns pacientes desenvolvem hepatite crônica na ausência de evidências de hepatite viral precedente ou exposição a agentes nocivos (Fig. 14.11). Tipicamente, esses pacientes exibem evidências sorológicas de distúrbio da imuno-regulação, que se manifestam na forma de hiperglobulinemia e auto-anticorpos circulantes. Quase 75% desses pacientes são mulheres, e muitas delas apresentam outros distúrbios auto-imunes. Foi sugerida uma predisposição genética. Os pacientes com hepatite crônica auto-imune idiopática exibem uma melhora histológica nas biopsias hepáticas após tratamento com corticosteróides sistêmicos. Todavia, a resposta clínica pode ser variável.

## Patologia

Todas as formas de hepatite crônica compartilham as características histopatológicas comuns de (1) infiltração inflamatória das áreas portais hepáticas com células mononucleares, especialmente linfócitos e plasmócitos, e (2) necrose dos hepatócitos no parênquima ou em locais imediatamente adjacentes às áreas portais (hepatite periportal ou "necrose em saca-bocado").

Na hepatite crônica leve, a arquitetura global do fígado é preservada. Histologicamente, o fígado revela um infiltrado característico de linfócitos e plasmócitos, que se restringe à tríade portal, sem comprometimento da placa limitante e sem qualquer evidência de necrose ativa dos hepatócitos. Há pouca ou nenhuma fibrose, e, quando presente, restringe-se geralmente à área portal; não existe nenhum sinal de cirrose. Observa-se um

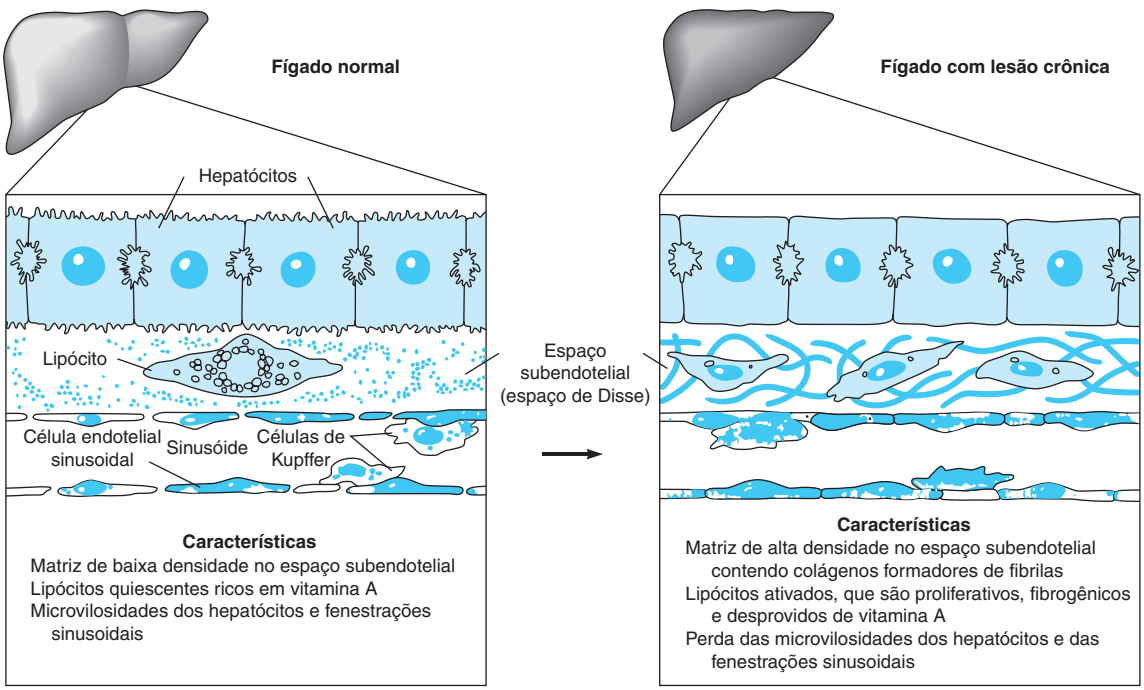



***Fig. 14.10*** Alterações no espaço subendotelial hepático durante a lesão hepática fibrosante. As alterações celulares e da matriz no espaço de Disse são eventos críticos na patogenia da fibrose hepática. A ativação dos lipócitos, caracterizada por proliferação e aumento da fibrogênese, está associada à substituição da matriz normal de baixa densidade por uma de alta densidade. Essas alterações tendem a estar na base, pelo menos em parte, da perda das fenestrações endoteliais (poros) e das microvilosidades dos hepatócitos, típica da lesão hepática crônica. (Reproduzido, com autorização, de Friedman SL: The cellular basis of hepatic fibrosis. N Engl J Med 1993;328:1828.)

aspecto em "pedras de calçamento" dos hepatócitos, indicando regeneração das células.

Nos casos mais graves de hepatite crônica, ocorre expansão das áreas portais, que estão densamente infiltradas por linfócitos, histiócitos e plasmócitos. Ocorre necrose dos hepatócitos na periferia do lóbulo, com erosão da placa limitante que circunda as tríades portais (necrose em saca-bocado; Fig. 14.11). Os casos mais graves também exibem evidências de necrose e fibrose entre as tríades portais. Ocorre ruptura da arquitetura normal do fígado por bandas de tecido cicatricial e células inflamatórias, que ligam áreas portais entre si e com áreas centrais (necrose em ponte). Essas pontes de tecido conjuntivo constituem uma evidência de remodelagem da arquitetura hepática, uma etapa crucial no desenvolvimento da cirrose. A fibrose pode estender-se das áreas portais para os lóbulos, isolando os hepatócitos em grupos e envolvendo os ductos biliares. Observa-se a regeneração dos hepatócitos com figuras mitóticas, células multinucleadas, formação de rosetas e pseudolóbulos regenerativos. A progressão para a cirrose é indicada pela fibrose extensa e nódulos de regeneração.

### Manifestações clínicas

Alguns pacientes com hepatite crônica leve são totalmente assintomáticos e apenas identificados por ocasião de um teste hematológico de rotina; outros apresentam início insidioso de sintomas inespecíficos, como anorexia, mal-estar e fadiga, ou sintomas hepáticos, como desconforto ou dor abdominal no quadrante superior direito. A fadiga na hepatite crônica pode estar relacionada com uma alteração do eixo neuroendócrino hipotálamo-supra-renal produzida pela neurotransmissão opioidérgica endógena alterada. A icterícia, quando presente, é habitualmente leve. Podem ocorrer hepatomegalia hipersensível e discreta e esplenomegalia ocasional. Nos casos graves, observa-se a presença de eritema palmar e telangiectasias aracneiformes. Outras manifestações extra-hepáticas são incomuns. Por definição, não há sinais de cirrose e hipertensão portal (p. ex., ascite, circulação colateral e encefalopatia). Os exames laboratoriais revelam aumentos leves a moderados nos níveis séricos de aminotransferase, bilirrubina e globulina. O nível sérico de albumina e o tempo de protrombina estão normais até um estágio tardio na progressão da doença hepática.

As manifestações clínicas da hepatite crônica provavelmente refletem o papel de um distúrbio imune sistêmico geneticamente controlado na patogenia da doença grave. Podem ocorrer acne, hirsutismo e amenorréia como reflexo dos efeitos hormonais da doença hepática crônica. Nos pacientes com hepatite crônica grave, os exames laboratoriais estão invariavelmente anormais em vários graus. Todavia, essas anormalidades não se correlacionam com a gravidade clínica. Por conseguinte, os níveis séricos de bilirrubina, fosfatase alcalina e globulina podem estar normais, enquanto os níveis de aminotransferase estão apenas levemente elevados ao mesmo tempo que a biopsia hepática revela a presença de hepatite crônica grave. Todavia, o prolongamento do tempo de protrombina habitualmente reflete a existência de doença grave.

As complicações da hepatite crônica grave são aquelas associadas à progressão para a cirrose: sangramento de varizes, encefalopatia, coagulopatia, hiperesplenismo e ascite. Essas complicações devem-se, em grande parte, à derivação portossistêmica, mais do que a uma diminuição da reserva dos hepatócitos (ver discussão adiante).

### AUTO-AVALIAÇÃO

*26. Quais são as categorias de hepatite crônica com base nos achados histológicos em biopsia hepática?*

*27. Quais são as causas da hepatite crônica?*

*28. Quais são as conseqüências da hepatite crônica?*

## CIRROSE

### Apresentação clínica

A cirrose consiste em uma deformação irreversível da arquitetura normal do fígado, caracterizada por lesão hepática, fibrose e regeneração nodular. As apresentações clínicas da cirrose constituem a conseqüência da disfunção hepatocelular progressiva e da hipertensão portal (Fig. 14.12). À semelhança das outras apresentações de hepatopatia, nem todos os pacientes com cirrose desenvolvem complicações potencialmente fatais. Com efeito, em quase 40% dos casos, a cirrose é diagnosticada na necropsia em pacientes que não manifestaram quaisquer sinais óbvios de doença hepática terminal.

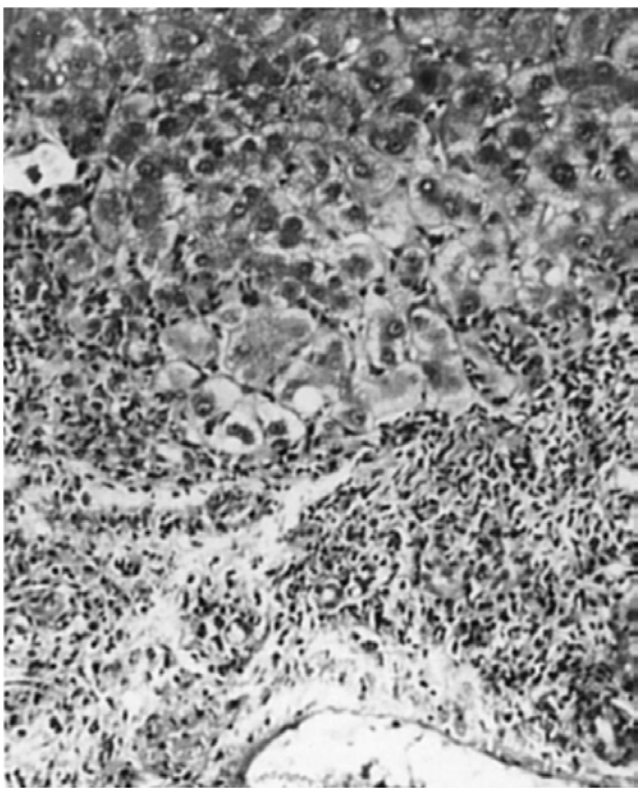


***Fig. 14.11*** Hepatite crônica, mostrando a acentuada infiltração linfocítica e a fibrose das áreas portais. Os linfócitos estendem-se para a parte periférica do lóbulo por meio da placa limitante. Observa-se a necrose contínua dos hepatócitos na parte periférica do lóbulo (necrose em saca-bocado). (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1998, The McGraw-Hill Companies, Inc.)

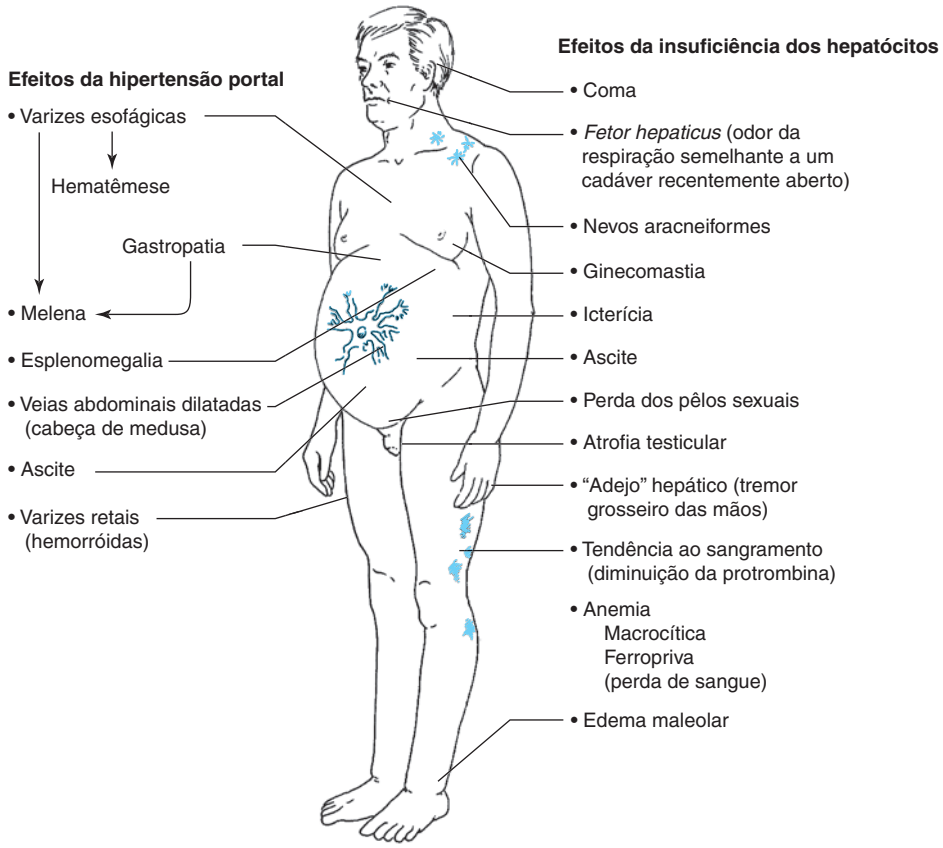



***Fig. 14.12*** **Efeitos clínicos da cirrose hepática.** (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1998, The McGraw-Hill Companies, Inc.)

## Etiologia

As causas da cirrose estão relacionadas no Quadro 14.1. A lesão inicial pode ser decorente de uma ampla variedade de processos. Uma característica de suma importância é o fato de que a lesão hepática não é aguda nem autolimitada, porém crônica e progressiva. Nos EUA, o uso abusivo de álcool constitui a causa mais comum de cirrose. Em outros países, os agentes infecciosos (particularmente o HBV e o HCV) representam as causas mais freqüentes. Outras causas incluem obstrução biliar crônica, distúrbios metabólicos, insuficiência cardíaca congestiva crônica e cirrose biliar primária (auto-imune).

## Patogenia

A síntese aumentada ou alterada de colágeno e de outros componentes do tecido conjuntivo ou da membrana basal da matriz extracelular está implicada no desenvolvimento da fibrose hepática e, portanto, na patogenia da cirrose. O papel da matriz extracelular na função celular constitui uma importante área de pesquisa, e os estudos realizados sugerem que ela está envolvida na modulação das atividades das células com as quais estabelece contato. Por conseguinte, a fibrose pode afetar não apenas o aspecto físico do fluxo sanguíneo pelo fígado, como também as funções das próprias células.

A fibrose hepática parece ocorrer em três situações: (1) como resposta imune, (2) como parte do processo de cicatrização de feridas, e (3) em resposta a agentes que induzem fibrogênese primária. O HBV e as espécies de *Schistosoma* fornecem bons exemplos de agentes que produzem fibrose em uma base imunológica. Certas substâncias, como o tetracloreto de carbono, ou o vírus da hepatite A, que atacam e matam diretamente os hepatócitos, constituem exemplos de agentes que produzem fibrose como parte da cicatrização de feridas. Tanto nas respostas imunes quanto na cicatrização de feridas, a fibrose é desencadeada indiretamente pelos efeitos das citocinas liberadas pelas células inflamatórias invasoras. Por fim, certos agentes, como o etanol e o ferro, podem causar fibrogênese primária por meio do aumento direto da transcrição do gene do colágeno, elevando, assim, a quantidade secretada de tecido conjuntivo pelas células.

As células de armazenamento de gordura do sistema reticuloendotelial hepático podem constituir o verdadeiro fator responsável em todos esses mecanismos de aumento da fibrogênese. Em resposta às citocinas, essas células diferenciam-se das células quiescentes, em que a vitamina A é armazenada em miofibroblastos, que perdem a sua capacidade de armazenamento da vitamina A, tornando-se ativamente envolvidas na produção de matriz extracelular. Aparentemente, a fibrose hepática ocorre em dois estágios. O primeiro caracteriza-se por uma alteração na composição da matriz extracelular, sendo o colágeno sem ligação cruzada e sem formação de fibrilas substituído por um colágeno mais denso e propenso à formação de ligações cruzadas. Nesse estágio, a lesão hepática ainda é reversível. O segundo envolve a formação de ligações cruzadas do colágeno subendotelial, a

proliferação de células mioepiteliais e a deformação da arquitetura hepática, com aparecimento de nódulos regenerativos. Esse segundo estágio é irreversível. As alterações na composição da matriz extracelular podem mediar alterações nas funções celulares dos hepatócitos e de outras células, como os lipócitos (Figs. 14.10 e 14.13). Por conseguinte, a alteração no equilíbrio do colágeno pode desempenhar um papel crucial na progressão da forma reversível da lesão hepática crônica para a forma irreversível, afetando também a função dos hepatócitos.

Independentemente dos possíveis efeitos sobre a função dos hepatócitos, a fibrose aumentada altera acentuadamente a natureza do fluxo sanguíneo no fígado, resultando em complicações importantes, que são discutidas adiante.

O modo pelo qual o álcool provoca doença hepática crônica e cirrose ainda não está bem esclarecido. Entretanto, o uso abusivo crônico de álcool está associado a um comprometimento da síntese e da secreção de proteína, à lesão mitocondrial, peroxidação de lipídios, formação de acetaldeído e sua interação com proteínas celulares e lipídios da membrana, hipoxia celular e citotoxicidade mediada por células e por anticorpos. A importância relativa de cada um desses fatores na produção de lesão celular não é conhecida. Os fatores genéticos, nutricionais e ambientais (incluindo exposição simultânea a outras hepatotoxinas) também influenciam o desenvolvimento de doença hepática em alcoólatras crônicos. Por fim, a lesão hepática aguda (p. ex., em conseqüência de exposição ao álcool ou a outras toxinas), cuja recuperação seria completa em um indivíduo com fígado normal, pode ser suficiente para provocar descompensação irreversível (p. ex., síndrome hepatorrenal) em um paciente com cirrose hepática subjacente.

## Patologia

Em termos gerais, o fígado pode estar grande ou pequeno, porém sempre apresenta consistência firme. A biopsia hepática constitui o único método para o diagnóstico definitivo de cirrose.

Histologicamente, todas as formas de cirrose caracterizam-se por três achados: (1) acentuada deformação da arquitetura hepática, (2) fibrose em conseqüência do depósito aumentado de tecido fibroso e colágeno, e (3) nódulos regenerativos circundados por tecido cicatricial. Quando os nódulos são pequenos (< 3 mm) e de tamanho uniforme, o processo é denominado **cirrose micronodular**. Na **cirrose macronodular**, os nódulos medem > 3 mm e apresentam tamanho variável. A cirrose em decorrência do uso abusivo de álcool é habitualmente micronodular, mas pode ser macronodular ou tanto micro quanto macronodular. A fibrose pode ser mais intensa nas regiões centrais, ou faixas densas de tecido conjuntivo podem ligar áreas portais e centrais.

Os achados histopatológicos mais específicos podem ajudar a estabelecer a causa da cirrose. Por exemplo, a invasão e a destruição dos ductos biliares por granulomas sugerem cirrose biliar primária (auto-imune); a deposição extensa de ferro nos hepatócitos e nos ductos biliares sugere hemocromatose; e a hialina alcoólica e infiltração com células polimorfonucleares indicam cirrose alcoólica.

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da disfunção hepatocelular progressiva na cirrose assemelham-se àquelas das hepatites aguda ou crônica e consistem em sinais e sintomas constitucionais: fadiga, perda do vigor e perda de peso; sinais e sintomas GI: náuseas, vômitos, icterícia e hepatomegalia hipersensível à palpação; e sinais e sintomas extra-hepáticos: eritema palmar, angiomas aracneiformes, consunção muscular, aumento das glândulas parótidas e lacrimais, ginecomastia e atrofia testicular nos homens, irregularidades menstruais nas mulheres e coagulopatia.

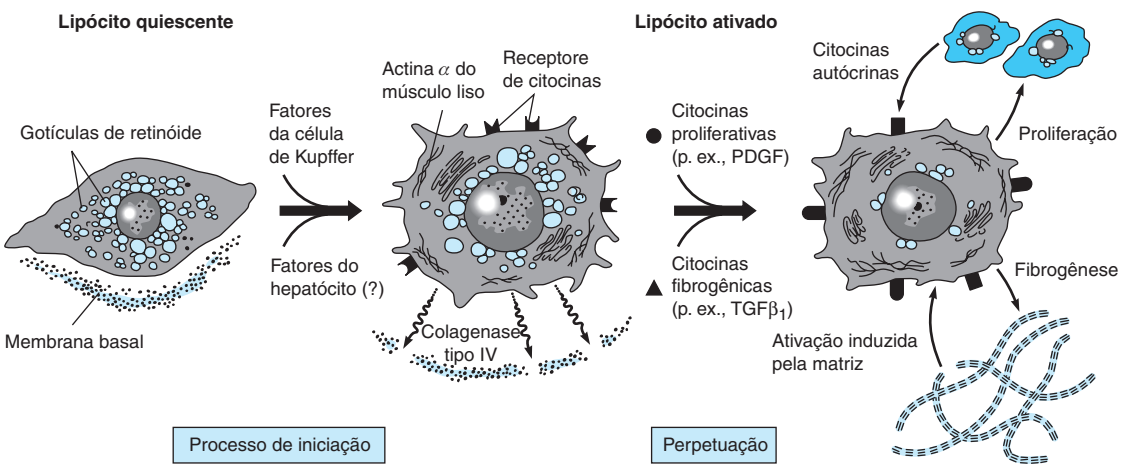



***Fig. 14.13*** Modelo de ativação do lipócito. As evidências atuais sugerem que o processo de ativação dos lipócitos é uma cascata que ocorre em pelo menos dois estágios. O início do processo caracteriza-se por aumento da célula, expressão da actina α do músculo liso e indução dos receptores de citocina; os estímulos desencadeantes podem incluir fatores parácrinos ainda não caracterizados das células de Kupffer, dos hepatócitos ou de ambos. O processo de iniciação também pode incluir a desorganização precoce da matriz extracelular através da secreção da colagenase tipo IV pelos lipócitos, levando à sua substituição por colágenos formadores de fibrila. A perpetuação reflete os efeitos subseqüentes das citocinas proliferativas e fibrogênicas sobre as células e a estimulação adicional em resposta à matriz extracelular alterada. (PDGF, fator de crescimento derivado das plaquetas; TGFβ1, fator transformador do crescimento β1.) (Reproduzido, com autorização, de Friedman SL: The cellular basis of hepatic fibrosis. N Engl J Med 1993;328:1828.)

***Quadro 14.17*** Manifestações da cirrose

| |
|---|
| **Devido à hipertensão portal com derivação portossistêmica** |
| Ascite e risco aumentado de peritonite bacteriana espontânea |
| Risco aumentado de sepse |
| Risco aumentado de coagulação intravascular disseminada |
| Esplenomegalia com trombocitopenia |
| Encefalopatia |
| Varizes |
| Sensibilidade a fármacos |
| Deficiência de ácidos biliares com má absorção de gordura e de vitaminas lipossolúveis |
| Hiperestrogenemia |
| Hiperglicemia |
| **Devido à perda dos hepatócitos** |
| Hipoglicemia |
| Coagulopatia decorrente de deficiência na síntese de fatores da coagulação |
| Edema periférico decorrente de hipoalbuminemia |
| Coma hepático |
| **Outras complicações** |
| Síndrome hepatorrenal |
| Carcinoma hepatocelular |
| Síndrome hepatopulmonar |

As manifestações clínicas da hipertensão portal incluem ascite, derivação portossistêmica, encefalopatia, esplenomegalia e varizes esofágicas e gástricas com hemorragia intermitente (Quadro 14.17).

## A. Hipertensão Portal

A hipertensão portal é causada por uma elevação na resistência vascular intra-hepática. O fígado cirrótico perde a característica fisiológica de um circuito de baixa pressão do fluxo sanguíneo observada no fígado normal. O aumento da pressão sanguínea no interior dos sinusóides é transmitido de modo retrógrado para a veia porta. Como a veia porta carece de valvas, essa pressão elevada é transmitida de forma retrógrada a outros leitos vasculares, resultando em esplenomegalia, derivação portossistêmica e em muitas das complicações da cirrose discutidas adiante.

## B. Ascite

A ascite refere-se à presença de excesso de líquido dentro da cavidade peritonial. Ao exame físico, os pacientes com ascite apresentam os seguintes achados: aumento do perímetro abdominal, onda líquida, baloteamento do fígado e macicez de deslocamento. Pode-se verificar o desenvolvimento de ascite em pacientes com outras afecções distintas da hepatopatia, incluindo a desnutrição protéico-calórica (devido à hipoalbuminemia) e câncer (por obstrução linfática). Nos pacientes com doença hepática, a ascite é causada pela hipertensão portal.

É importante reconhecer que a doença hepática com formação de ascite ocorre dentro de um amplo espectro clínico. Em um dos extremos, encontra-se a hipertensão portal totalmente compensada, porém sem ascite, visto que o volume de ascite gerada é inferior à capacidade de aproximadamente 800 a 1.200 m$\ell$/dia da drenagem linfática peritonial. No outro extremo, encontra-se a síndrome hepatorrenal tipicamente fatal, em que os pacientes com doença hepática, geralmente com ascite intensa, sucumbem rapidamente à insuficiência renal aguda. A síndrome hepatorrenal parece ser precipitada por vasoconstrição renal intensa e inapropriada e caracteriza-se por extrema retenção de sódio, típica da azotemia pré-renal, porém sem verdadeira depleção de volume (ver Cap. 16). Todavia, a presença de ascite clinicamente aparente em um paciente com doença hepática está associada a uma sobrevida a longo prazo precária.

Ao longo dos anos, foram propostos diversos mecanismos para explicar a formação da ascite. Nenhuma hipótese isolada da patogenia do processo explica facilmente todos os achados em todas as fases cronológicas durante a história natural da hipertensão portal. A hipertensão portal e a retenção renal inapropriada de sódio são elementos importantes em todas as teorias formuladas. O resultado final da ascite é observado quando o excesso de líquido peritonial ultrapassa a capacidade de drenagem linfática, resultando em aumento da pressão hidrostática. O líquido pode ser então visto exsudando dos linfáticos e acumulando-se na cavidade abdominal como ascite.

A hipótese de enchimento deficiente/vasodilatação propõe que o evento primário na formação da ascite seja vascular, com redução do volume circulante efetivo, levando à ativação do sistema de renina-angiotensina e retenção renal subseqüente de sódio. A hipótese clássica de enchimento deficiente postula que a elevada pressão sinusoidal hepática resulta em seqüestro de sangue no leito venoso esplâncnico. Isso resulta em enchimento incompleto da veia central, com desvio do volume intravascular para os linfáticos hepáticos que, à semelhança da veia central, drenam o espaço de Disse. A hipótese de vasodilatação arterial periférica ou vasodilatação esplâncnica acrescenta a idéia de que, com a derivação portossistêmica, os produtos vasodilatadores (p. ex., óxido nítrico), que são normalmente depurados pelo fígado, passam a ser liberados na circulação sistêmica, onde causam vasodilatação arteriolar periférica, particularmente no leito arterial esplâncnico. A conseqüente redução da resistência vascular arterial (Fig. 14.14) está associada a uma diminuição da pressão de enchimento central e da perfusão arterial renal, vasoconstrição arterial renal reflexa e reabsorção tubular renal aumentada de sódio. A retenção de sódio expande o volume intravascular, exacerbando a hipertensão venosa portal. O desequilíbrio entre as pressões hidrostática *versus* oncótica na veia porta resulta em formação de ascite. Apesar de a hipótese da vasodilatação esplâncnica explicar muitos dos achados na formação da ascite, o uso da derivação portossistêmica intrajugular trans-hepática (DPIT), como procedimento para descompressão da veia porta em pacientes com ascite, fornece um argumento em contrário. Como resultado do procedimento, a vasodilatação arteriolar periférica parece aumentar (talvez em conseqüência da derivação de vasodilatadores, como o óxido nítrico, que normalmente são depurados pelo fígado); contudo, observa-se em geral uma notável melhora da ascite.

Aqueles que defendem a hipótese de transbordamento propuseram que o evento primário no desenvolvimento da ascite consiste na retenção renal inapropriada de sódio. Segundo essa hipótese, a ascite representa a conseqüência do transbordamento de líquido do sistema portal com expansão do volume intravascular para dentro da cavidade peritonial. Todavia, o que desencadeia a retenção renal inadequada de sódio? Uma das possibilidades seria a existência de um reflexo hepatorrenal através do qual a pressão sinusoidal elevada desencadeia um aumento do tônus simpático ou da secreção de endotelina-1. Essas vias poderiam causar um grau inapropriado de vasoconstrição renal, diminuição da taxa de filtração glomerular e, por meio de retroalimentação tubuloglomerular (ver Cap. 16), retenção

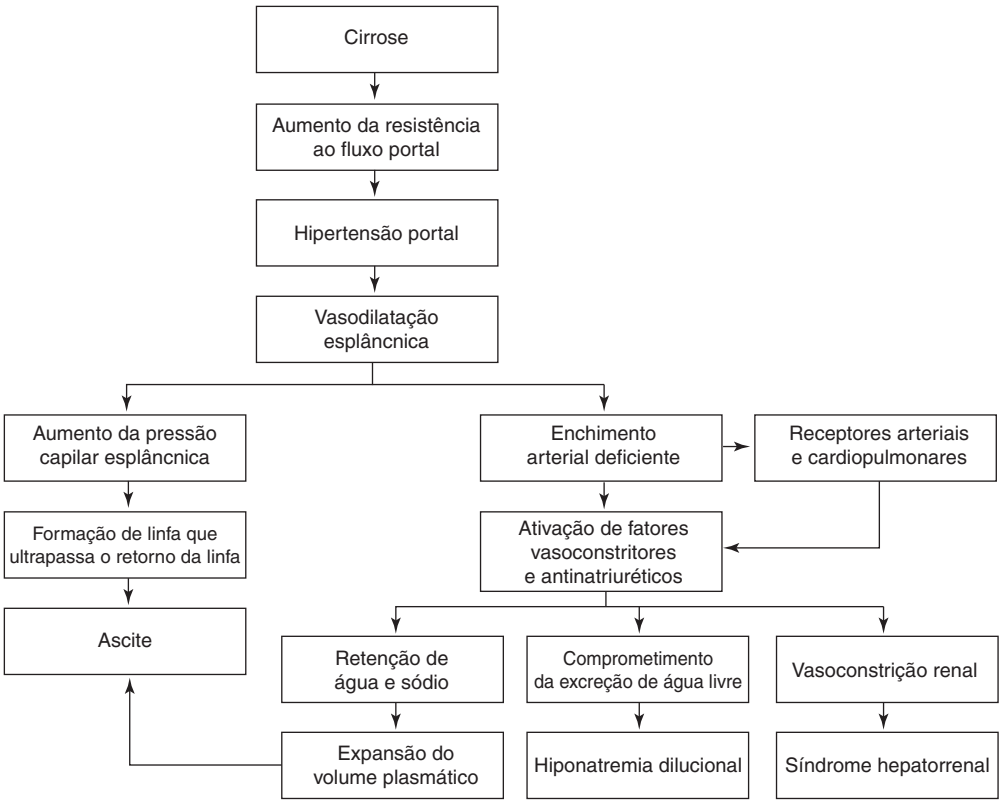



***Fig. 14.14*** **Mecanismo proposto para a formação de ascite na cirrose mediante hipótese de vasodilatação esplâncnica. Essa hipótese incorpora elementos da teoria do enchimento deficiente e da vasodilatação.** (Reproduzido, com autorização, de Pines P: Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med 2004;350:1646.)

de sódio. Observe que a endotelina-1 é tanto um vasoconstritor renal quanto um estimulante da secreção de epinefrina, o que, por sua vez, estimula a secreção adicional de endotelina-1. Alternativamente, é possível que um produto ainda não-identificado do fígado enfermo interfira na ação do peptídio natriurético atrial (PNA) no rim, ou seja, de alguma outra forma, responsável por um aumento inapropriado na retenção renal de sódio. Os que defendem a hipótese do transbordamento assinalam o fato de que muitos pacientes cirróticos apresentam defeitos de processamento do sódio na ausência de ascite e não exibem aumento mensurável na atividade da renina-angiotensina. Todavia, os estudos realizados mostraram que a retenção renal de sódio nesses pacientes pode ser revertida pelo uso de um antagonista do receptor de angiotensina II.

É mais provável que múltiplos mecanismos contribuam para o desenvolvimento da ascite e sua perpetuação, agravamento ou melhora em diversas situações clínicas. Independente dos eventos iniciais, quando esses já estão totalmente estabelecidos, muitos dos mecanismos descritos na Fig. 14.14, se não todos, provavelmente contribuem para a formação da ascite.

## C. Síndrome Hepatorrenal

Até 10% dos pacientes com doença hepática podem desenvolver uma forma de doença renal pouco compreendida, denominada síndrome hepatorrenal, cujo prognóstico é sombrio. Esse distúrbio difere da azotemia pré-renal e da necrose tubular aguda. Caracteriza-se por elevação progressiva dos níveis séricos de creatinina e diminuição do volume urinário. A síndrome hepatorrenal tipo 1 é rapidamente progressiva, com duplicação da concentração sérica de creatinina para um nível superior a 2,5 mg/d$\ell$ em menos de 2 semanas, enquanto o tipo 2 é lentamente progressivo. Tipicamente, a síndrome hepatorrenal ocorre em pacientes com ascite tensa intensa, sendo freqüentemente precipitada por tentativas muito agressivas de diurese no hospital ou por um episódio de peritonite bacteriana espontânea. A síndrome hepatorrenal caracteriza-se por vasoconstrição grave da circulação renal. A urina produzida é notável pelo seu conteúdo extremamente baixo de sódio e ausência de cilindros, lembrando os achados da azotemia pré-renal. Contudo, quando se medem as pressões venosas centrais, o paciente não apresenta depleção do volume intravascular, e o distúrbio não responde à hidratação com soro fisiológico. As anormalidades renais da síndrome hepatorrenal parecem ser funcionais, visto que não é possível identificar nenhuma alteração patológica no rim. Além disso, quando um rim de um paciente que morre de síndrome hepatorrenal é transplantado, ele funciona adequadamente em um receptor sem doença hepática. Ainda não foi estabelecido se essa forma de insuficiência renal representa a perda de um hormônio ainda não-identificado, produzido pelo fígado, capaz de afetar os rins, ou a conseqüência de alguma combinação de efeitos hemodinâmicos locais, resultando em diminuição da perfusão renal. Estudos não-randomizados de pequeno porte, que mostraram alguma eficácia dos vasoconstritores (análogos da vasopressina ou agentes $\alpha$-adrenérgicos) em combinação com a albumina no tratamento da síndrome hepatorrenal, sugerem que as alterações hemodinâmicas podem constituir a principal causa.

Foi identificado o papel do óxido nítrico como segundo mensageiro intracelular, com efeitos vasodilatadores sobre os leitos vasculares, bem como das endotelinas, que são peptídios sintetizados pelo endotélio vascular com propriedades vasoconstritoras. Para explicar a retenção de sal e de água na cirrose, foi sugerido um suposto papel para a vasodilatação arterial periférica mediada pelo óxido nítrico, combinada com o sistema nervoso simpático e a vasoconstrição renal mediada pela endotelina. No caso extremo, esses mesmos mecanismos podem dar origem à síndrome hepatorrenal.

## D. Hipoalbuminemia e Edema Periférico

O agravamento progressivo da função hepatocelular na cirrose pode resultar em queda da concentração de albumina e de outras proteínas séricas sintetizadas pelo fígado. À medida que a concentração dessas proteínas plasmáticas diminui, ocorre redução da pressão oncótica do plasma, desviando, assim, o equilíbrio das forças hemodinâmicas para o desenvolvimento de edema periférico e ascite.

Essas alterações hemodinâmicas também contribuem para um estado de retenção ávida de sódio, a despeito da sobrecarga de sódio e água corporal total observada no exame de urina do paciente cirrótico. O nível sérico de sódio pode estar baixo, em razão da retenção hídrica superposta em decorrência da liberação de hormônio antidiurético deflagrada por estímulos de volume. Pode-se observar a presença de baixos níveis séricos de potássio e alcalose metabólica em conseqüência dos níveis elevados de aldosterona em resposta à liberação de renina (e liberação de angiotensina II) pelos rins, que percebem a depleção intravascular aferente.

## E. Peritonite Bacteriana Espontânea

A peritonite bacteriana espontânea consiste no desenvolvimento de ascite infectada na ausência de um evento bem definido (como perfuração intestinal) capaz de explicar a entrada de microrganismos patogênicos no espaço peritonial. Os sinais e sintomas consistem em febre, hipotensão, dor ou hipersensibilidade abdominal, diminuição ou ausência dos ruídos intestinais e início abrupto de encefalopatia hepática no paciente com ascite.

Os pacientes com grande volume de ascite ou níveis protéicos muito baixos no líquido ascítico correm risco aumentado dessa complicação. O líquido ascítico é um excelente meio de cultura para uma variedade de patógenos, incluindo Enterobacteriaceae (principalmente *Escherichia coli*), estreptococos do grupo D (enterococos), *Streptococcus pneumoniae* e estreptococos *viridans*. O maior risco observado em pacientes com baixos níveis de proteína do líquido ascítico pode ser por causa de um baixo nível de atividade opsônica do líquido.

A patogenia exata da peritonite bacteriana espontânea não é conhecida. Pode ocorrer peritonite por disseminação bacteriana do líquido ascítico através do sangue ou da linfa, ou por penetração das bactérias na parede intestinal. Os microrganismos entéricos podem penetrar no sangue venoso portal através dos colaterais portossistêmicos, transpondo, assim, o sistema reticuloendotelial do fígado.

## F. Varizes Gastresofágicas e Sangramento

Com a obstrução progressiva ao fluxo de sangue pelo fígado, ocorre elevação da pressão venosa portal hepática. Em resposta à pressão venosa portal elevada, observa-se um aumento dos vasos sanguíneos que se anastomosam com a veia porta, como os da superfície do intestino e da porção inferior do esôfago. Esses vasos aumentados são denominados **varizes**. O exame físico pode revelar um aumento dos vasos hemorroidários e periumbilicais. Entretanto, as varizes gastresofágicas são clinicamente mais importantes, em virtude de sua tendência a sofrer ruptura. Com freqüência, o sangramento intenso resultante é potencialmente fatal, visto que não é fácil tamponar as varizes nesses locais. Nos pacientes com cirrose, o sangramento GI de varizes e de outras fontes (p. ex., úlcera duodenal, gastrite) é freqüentemente exacerbado por coagulopatia concomitante (ver discussão adiante).

## G. Encefalopatia Hepática

A encefalopatia hepática manifesta-se por alterações flutuantes do estado mental, que ocorre em conseqüência de doença hepática descompensada avançada ou derivação portossistêmica (para uma lista dos fatores precipitantes comuns, ver o Quadro 14.18). As anormalidades incluem desde alterações sutis do estado mental até obnubilação profunda. Com freqüência, um sinal precoce consiste em alterações do padrão de sono, que começam com hipersônia e progridem para reversão do ciclo de sono-vigília. As alterações cognitivas incluem todo um espectro de anormalidades mentais, desde confusão leve, apatia, agitação, euforia e inquietação até confusão pronunciada e mesmo coma. As alterações motoras incluem desde tremor fino, coordenação lenta e asterixe até postura de descerebração e flacidez. O **asterixe** é um fenômeno de silêncio mioelétrico intermitente, manifestado por muitos grupos musculares e intensificado pela fadiga. É mais bem demonstrado pedindo-se que o paciente flexione os punhos com os dedos em extensão ("parar o trânsito"), observando-se, então, um movimento adejante dos dedos. Acredita-se que seja decorrente de uma diminuição de estímulo sensorial para a formação reticular do tronco encefálico, resultando em lapsos transitórios da postura. O edema cerebral, que constitui uma característica associada importante dos pacientes com encefalopatia na doença hepática aguda, não é observado em pacientes cirróticos com encefalopatia.

***Quadro 14.18*** Fatores desencadeantes comuns da encefalopatia hepática[1]

| |
|---|
| **Carga aumentada de nitrogênio** |
| Sangramento gastrintestinal |
| Excesso de proteína na dieta |
| Azotemia |
| Prisão de ventre |
| **Desequilíbrio eletrolítico** |
| Hipopotassemia |
| Alcalose |
| Hipoxia |
| Hipovolemia |
| **Fármacos** |
| Opióides, tranqüilizantes, sedativos |
| Diuréticos |
| **Diversos** |
| Infecção |
| Cirurgia |
| Doença hepática aguda superposta |
| Doença hepática progressiva |

[1]Reproduzido, com autorização, de Podolsky DK, Isselbacher KJ: Cirrhosis of the liver. Em: *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 12ª ed., Wilson JD *et al.,* (editores). McGraw-Hill, 1991.

Os fatores desencadeantes comuns da encefalopatia consistem em início de sangramento GI, aumento da ingestão dietética de proteína e catabolismo aumentado em conseqüência de infecção (incluindo peritonite bacteriana espontânea). De forma semelhante, por causa do comprometimento da depuração de primeira passagem dos fármacos administrados por via oral, os pacientes acometidos mostram-se extremamente sensíveis aos sedativos e a outros agentes normalmente metabolizados no fígado. Outras causas incluem desequilíbrio eletrolítico em conseqüência de diuréticos, vômitos, ingestão ou abstinência de álcool ou certos procedimentos, como DPIT.

A patogenia da encefalopatia hepática não está bem elucidada. Um mecanismo proposto sugere que a encefalopatia é causada por toxinas no intestino, como amônia, derivada da degradação metabólica da uréia ou da proteína; glutamina, derivada da degradação da amônia; ou mercaptanos, que provêm da degradação de compostos contendo enxofre. Devido a derivações anatômicas ou funcionais, essas toxinas não são submetidas aos processos de destoxificação do fígado e provocam alterações do estado mental. Podem ser observados níveis aumentados de amônia, glutamina e mercaptanos no sangue e no líquido cefalorraquidiano. Todavia, os níveis sanguíneos de amônia e os níveis de glutamina no líquido cefalorraquidiano têm pouca correlação com a presença e a gravidade da encefalopatia.

Alternativamente, pode haver comprometimento da barreira hematencefálica normal, tornando o SNC suscetível a vários agentes nocivos. Foram também encontrados níveis sanguíneos aumentados de outras substâncias, incluindo produtos metabólicos, como ácidos graxos de cadeia curta e metabólitos endógenos semelhantes aos benzodiazepínicos. É importante assinalar que alguns pacientes apresentam melhora da encefalopatia quando tratados com flumazenil, um antagonista do receptor de benzodiazepínicos.

Um terceiro mecanismo sugerido atribui um papel ao GABA, o principal neurotransmissor inibitório do cérebro. O GABA é produzido no intestino, e são observados níveis elevados no sangue de pacientes com insuficiência hepática.

Uma quarta hipótese postula que ocorre entrada aumentada de aminoácidos aromáticos no SNC, resultando em aumento da síntese de neurotransmissores "falsos", como octopamina, e síntese diminuída de neurotransmissores normais, como a norepinefrina.

## H. Coagulopatia

Os fatores que contribuem para a coagulopatia na cirrose incluem a perda da síntese hepática dos fatores da coagulação, alguns dos quais apresentam meia-vida de apenas algumas horas. Nessas circunstâncias, uma fonte mínima ou autolimitada de sangramento pode tornar-se intensa.

Os hepatócitos também estão funcionalmente envolvidos na manutenção de uma cascata da coagulação normal pela absorção de vitamina K (uma vitamina lipossolúvel, cuja absorção depende do fluxo de bile), que é necessária para a ativação de alguns fatores da coagulação (II, VII, IX, X). Um sinal sombrio da gravidade da doença hepática consiste no desenvolvimento de coagulopatia que não responde à vitamina K parenteral, sugerindo mais uma deficiência na síntese de fatores da coagulação do que uma redução da absorção de vitamina K em razão da má absorção de gordura. Por fim, a perda da capacidade do fígado de remover os fatores da coagulação ativados e os produtos de degradação da fibrina pode desempenhar um papel na maior suscetibilidade à **coagulação intravascular disseminada**, uma síndrome de consumo dos fatores da coagulação, que resulta em coagulação e sangramento simultâneos e descontrolados.

## I. Esplenomegalia e Hiperesplenismo

O aumento do baço representa a conseqüência da pressão venosa portal elevada e conseqüente ingurgitamento do órgão. Ocorrem trombocitopenia e anemia hemolítica, por causa do seqüestro dos elementos figurados do sangue no baço, a partir do qual são normalmente depurados quando envelhecem e são lesados.

## J. Carcinoma Hepatocelular

Ocorre carcinoma hepatocelular em até 5% dos pacientes cirróticos por ano. Foram identificados vários fatores etiológicos no desenvolvimento desse tumor.

1. A transformação maligna é intensificada em qualquer forma de doença hepática crônica, particularmente a cirrose.
2. O risco de desenvolver carcinoma hepatocelular aumenta 100 vezes nos portadores crônicos do HBV, mesmo na ausência de cirrose.
3. As micotoxinas — metabólitos de fungos saprofíticos — são carcinógenos hepáticos reconhecidos, e foi sugerido que elas atuam de modo sinérgico com a cirrose e a infecção pelo HBV, aumentando o risco de câncer hepatocelular.
4. Os fatores hormonais foram implicados em estudos experimentais. Sabe-se que o tumor apresenta predomínio no sexo masculino.

## K. Complicações Pulmonares

Até 30% dos pacientes com cirrose descompensada apresentam problemas associados à oxigenação. A síndrome hepatopulmonar está associada à insuficiência hepática avançada, hipoxemia e derivação intrapulmonar em conseqüência de vasodilatação. A causa da vasodilatação não é conhecida; todavia, acredita-se que estejam envolvidas certas substâncias, como óxido nítrico, endotelina e ácido araquidônico. Em conseqüência do desequilíbrio de ventilação-perfusão, os pacientes freqüentemente apresentam platipnéia, isto é, dispnéia que se agrava na posição ereta. O transplante de fígado leva à resolução da síndrome hepatopulmonar. Todavia, a hipertensão pulmonar afeta alguns pacientes com insuficiência hepática avançada e constitui uma contra-indicação para o transplante de fígado.

## L. Outras Manifestações

Outros achados no exame físico de pacientes com cirrose incluem **angiomas aracneiformes** (vasos sanguíneos proeminentes com uma arteríola central e pequenos vasos que se irradiam dessa arteríola, observados na pele, particularmente na face e na parte superior do tronco), **contraturas de Dupuytren** (fibrose da fáscia palmar), atrofia testicular, **ginecomastia** (aumento do tecido mamário em homens), eritema palmar, aumento das glândulas lacrimais e parótidas e diminuição dos pêlos axilares e púbicos (Fig. 14.12). Esses achados representam, em grande parte, uma conseqüência do excesso de estrogênio, devido à depuração diminuída dos estrogênios endógenos pelo fígado acometido, em combinação com a síntese hepática diminuída da globulina de ligação dos hormônios esteróides. Ambos os mecanismos fazem com que os tecidos recebam concentrações

de estrogênios maiores do que o normal. Além disso, a meia-vida mais longa dos androgênios pode permitir maior grau de aromatização periférica (conversão em estrogênio pelo tecido adiposo, folículos pilosos etc.), aumentando ainda mais os efeitos semelhantes aos estrogênios em pacientes com cirrose. Podem ocorrer xantomas das pálpebras e das superfícies extensoras dos tendões dos punhos e tornozelos na colestase crônica, conforme observado na cirrose biliar primária. Por fim, a profunda consunção muscular e a caquexia que ocorrem na cirrose refletem, provavelmente, uma diminuição da síntese hepática de carboidratos, lipídios e aminoácidos.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**29.** *Cite as características que definem a cirrose.*

**30.** *Quais são as três categorias de fibrose hepática? Cite um agente que causa cada uma delas.*

**31.** *Quais são os dois estágios postulados no desenvolvimento da cirrose?*

**32.** *Cite algumas maneiras pelas quais o álcool pode causar lesão do fígado.*

**33.** *Quais são as principais manifestações clínicas da cirrose?*

**34.** *Para cada uma das principais manifestações clínicas da cirrose, sugira uma hipótese razoável que possa explicar sua patogenia.*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Jonathan Fuchs, MD, MPH*

### CASO 49

*Um homem de 28 anos, que recentemente emigrou das Filipinas, apresentou na clínica um teste cutâneo de tuberculina positiva. A radiografia de tórax não revelou nenhuma tuberculose ativa, e o paciente negou qualquer sintoma dessa infecção, incluindo perda de peso, tosse ou sudorese noturna. Para prevenir uma doença futura, foram recomendadas doses diárias de isoniazida durante 9 meses. Duas semanas após o início da terapia, o paciente queixou-se de fadiga progressiva, episódios intermitentes de náuseas e dor abdominal. Percebeu também uma cor mais escura da urina e fezes de cor clara. A sua irmã percebeu uma tonalidade amarela gradual dos olhos e da pele. Os exames de sangue revelaram acentuado aumento dos níveis séricos de bilirrubina e aminotransferases. A isoniazida foi interrompida, e os sintomas desapareceram, com normalização das enzimas hepáticas.*

Questões

**A.** *Descreva os subtipos de hepatite tóxica.*

**B.** *Quais são os achados histológicos típicos observados durante a hepatite aguda não-complicada?*

**C.** *Qual é a patogenia da icterícia clínica observada neste paciente?*

### CASO 50

*Um homem de 44 anos está preocupado com os resultados anormais dos testes hepáticos obtidos para admissão no seu emprego, há 6 meses. Naquela época, os níveis séricos de aminotransferase estavam duas vezes acima do normal e assim permaneceram após a realização de novo teste. Na entrevista, nega o consumo regular de álcool, mas declara que costumava injetar heroína. No momento atual, queixa-se de alguma fadiga, porém sente-se bem nos demais aspectos. O médico de atendimento primário solicita testes sorológicos, que revela HBsAg positivo, anti-HBs negativo e IgG anti-HBc positiva. Os testes para anti-HDV e anti-HCV são negativos.*

Questões

**A.** *Com base nesses testes de antígenos e anticorpos, qual o diagnóstico do paciente?*

**B.** *Qual a porcentagem de pacientes com hepatite B aguda que permanece cronicamente infectada pelo HBV? Desses pacientes, quantos desenvolvem doença crônica ativa? Quais as principais complicações da infecção crônica ativa?*

**C.** *Qual o significado da superinfecção pelo vírus da hepatite D?*

**D.** *Que evidências sustentam uma lesão imunologicamente mediada na hepatite crônica ativa?*

### CASO 51

*Um homem de 63 anos com longa história de consumo de álcool chega ao seu novo médico de atendimento primário com história de 6 meses de aumento do perímetro abdominal. Percebeu também a ocorrência de equimoses fáceis e agravamento da fadiga. Nega qualquer história de sangramento GI. Continua bebendo três a quatro coquetéis por noite, mas declara que está tentando abandonar o álcool. O exame físico revela um homem caquético que parece mais velho do que a sua idade. A pressão arterial é de 108/70 mmHg. As escleras estão anictéricas. As veias do pescoço estão planas, e o exame de tórax revela ginecomastia e múltiplos angiomas aracneiformes. O exame do abdome é significativo, revelando um abdome protuberante com onda líquida detectável, macicez de deslocamento e aumento do baço. É difícil perceber a borda hepática. Apresenta edema depressível do pé. A avaliação laboratorial revela anemia, trombocitopenia leve e prolongamento do tempo de protrombina. A ultrassonografia do abdome confirma um fígado heterogêneo e retraído, compatível com cirrose, ascite significativa e esplenomegalia.*

Questões

**A.** *Descreva os possíveis mecanismos da cirrose induzida por álcool.*

**B.** *Qual é o mecanismo proposto da hipertensão portal e como ela afeta a formação de ascite?*

**C.** *Existem anormalidades hematológicas significativas. Como elas podem ser explicadas?*

# BIBLIOGRAFIA


## Geral

Colquhoun SD *et al*: The pathophysiology, diagnosis, and management of acute hepatic encephalopathy. Adv Intern Med 2001;46:155.

Falck-Ytter Y *et al*: Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. Semin Liver Dis 2001;21:17.

Kanzler S, Galle RP: Apoptosis and the liver. Semin Cancer Biol 2000; 10:173.

Sherlock S, Dooley J: *Diseases of the Liver and Biliary System*, 11th ed. Blackwell, 2002.

Walsh K, Alexander G: Alcoholic liver disease. Postgrad Med J 2000;76:280.

## Hepatite aguda

Chitturi S, George J: Hepatotoxicity of commonly used drugs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. Semin Liver Dis 2002;22:169.

Gale EA: Lessons from the glitizones: A story of drug development. Lancet 2001;357:1870.

Johnston DE: Special considerations in interpreting liver function tests. Am Fam Phys 1999;59:2223.

Lee WM: Acute liver failure in the United States. Semin Liver Dis 2003; 23:217.

Ryder SD, Beckingham IJ: Acute hepatitis. BMJ 2001;322:151.

Sass DA, Shakil AO: Fulminant hepatic failure. Gastroenterol Clin North Am 2003;32:1195.

## Hepatite crônica

Bonkovsky HL, Mehta S: Hepatitis C: A review and update. J Am Acad Dermatol 2001;44:159.

Diao J *et al*: X protein of hepatitis B virus modulates cytokine and growth factor related signal transduction pathways during the course of viral infections and hepatocarcinogenesis. Cytokine Growth Factor Rev 2001;12:189.

Jevon GP: Grade and stage in chronic hepatitis. Pediatr Dev Pathol 2001;4:372.

Lauer GM, Walker BD: Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001; 345;41.

Perrillo RP: Acute flares in chronic hepatitis B: The natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. Gastroenterology 2001;120:1009.

Rehermann B: Interactions between the hepatitis C virus and the immune system. Semin Liver Dis 2000;20:127.

Walsh K, Alexander GJ: Update on chronic viral hepatitis. Postgrad Med J 2001;77:498.

## Cirrose

Arroyo V, Jiménez W: Complications of cirrhosis: II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. J Hepatol 2000;32(suppl 1): 57.

Bosch J, García-Pagán JC: Complications of cirrhosis: I. Portal hypertension. J Hepatol 2000;32(suppl 1): 141.

Gines P *et al*: Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med 2004;350:1646.

Hegab AM, Luketic VA: Bleeding esophageal varices. How to treat this dreaded complication of portal hypertension. Postgrad Med 2001;109:75.

# Distúrbios do pâncreas exócrino

15

*Stephen J. McPhee, MD*

O pâncreas é uma glândula com funções exócrinas e endócrinas. O pâncreas exócrino contém **ácinos** que secretam suco pancreático no duodeno por meio dos ductos pancreáticos (Fig. 15.1). O suco pancreático contém muitas enzimas, das quais algumas são produzidas inicialmente em sua forma inativa. Depois de ativadas, essas enzimas ajudam a digerir os alimentos e prepará-los para a absorção no intestino. Os distúrbios que interferem com a atividade enzimática do pâncreas normal (insuficiência pancreática) causam má digestão de gorduras e esteatorréia (fezes gordurosas). A disfunção do pâncreas exócrino é secundária à inflamação (pancreatites aguda e crônica), às neoplasias (carcinoma do pâncreas), ou à obstrução dos ductos pancreáticos por cálculos ou muco anormalmente viscoso (fibrose cística).

O pâncreas endócrino é formado pelas **ilhotas de Langerhans**. Essas estruturas estão distribuídas por todo o pâncreas e contêm várias células secretoras de hormônios. Os hormônios produzidos pelas células das ilhotas pancreáticas (como a insulina) são importantes para a absorção, o armazenamento e o metabolismo dos nutrientes. A disfunção do pâncreas endócrino causa diabetes melito (ver Cap. 18).

Em alguns pacientes, a disfunção afeta simultaneamente o pâncreas exócrino e o endócrino.

## ESTRUTURA E FUNÇÕES NORMAIS DO PÂNCREAS EXÓCRINO

### ANATOMIA

O pâncreas é um órgão sólido que se estende transversalmente à parede abdominal posterior no epigástrio. Esse órgão está firmemente fixado ao retroperitônio à frente da aorta abdominal e da primeira e segunda vértebras lombares. Por essa razão, a dor das pancreatites aguda ou crônica localiza-se profundamente na região epigástrica e, em geral, irradia-se para o dorso.

Normalmente, o pâncreas tem cerca de 15 cm de comprimento, mas pesa menos de 110 g. O órgão está recoberto por uma cápsula fina de tecido conjuntivo que forma septos que mergulham no órgão e separam os lóbulos.

O pâncreas pode ser dividido em quatro partes: cabeça, incluindo-se o processo uncinado, o colo, o corpo, e a cauda. A cabeça está localizada no espaço curvilíneo entre a primeira, a segunda e a terceira porções do duodeno. O processo uncinado é o segmento da cabeça que se estende à esquerda, por trás dos vasos mesentéricos superiores. O colo liga a cabeça ao corpo. O corpo está localizado horizontalmente no espaço retroperitonial e a cauda estende-se na direção do hilo esplênico.

O pâncreas exócrino é drenado por um canal central principal conhecido como **ducto de Wirsung**, que se estende por todo o comprimento da glândula. Normalmente, esse ducto mede cerca de 3 a 4 mm de diâmetro. Na maioria dos indivíduos, o ducto pancreático entra no duodeno pela papila duodenal junto com o ducto biliar comum. O esfíncter de Oddi circunda esses dois ductos. Em cerca de 33% dos indivíduos, o ducto de Wirsung e o ducto biliar comum reúnem-se para formar um canal comum, antes de terminar na **ampola de Vater** (Fig. 15.1).

Alguns indivíduos também têm um ducto pancreático acessório independente, conhecido como **ducto de Santorini**, que se estende da cabeça e do corpo da glândula até o duodeno, no qual penetra cerca de 2 cm antes da papila duodenal (Fig. 15.1). Em alguns casos, o ducto acessório reúne-se ao ducto pancreático principal.

### HISTOLOGIA

O pâncreas exócrino é formado por grupos de ácinos (ou **lóbulos**), que são drenados por dúctulos. As ilhotas de Langerhans do pâncreas endócrino são grupos formados por algumas poucas centenas de células, que se localizam entre os lóbulos.

Cada ácino pancreático é constituído por várias células acinares ao redor do lúmen de um ácino (Fig. 15.2). As células acinares sintetizam e secretam enzimas. Ao exame histológico, as células acinares são elementos celulares glandulares exócrinos típicos, ou seja, células epiteliais piramidais dispostas em fileiras. Os ápices das células reúnem-se para formar o lúmen do ácino. Os **grânulos de zimogênio** contêm as enzimas digestivas e são encontrados dentro das células acinares. Esses grânulos são descarregados pelos ápices das células dentro do lúmen acinar por exocitose. A quantidade desses grânulos varia em cada célula e seu número aumenta durante o jejum e diminui depois de uma refeição.

### FISIOLOGIA

#### Composição do suco pancreático

Diariamente, o pâncreas secreta cerca de 1.500 m$\ell$ de suco pancreático. O suco pancreático contém água, íons e várias proteínas. Os íons principais do suco pancreático são $HCO_3^-$, $Cl^-$, $Na^+$ e $K^+$. Desses íons, o $HCO_3^-$ é particularmente importante. Com as taxas de fluxo máximo, a concentração do $HCO_3^-$ no suco pancreático pode chegar a 150 mEq/$\ell$ (*versus* 24 mEq/$\ell$ no plasma) e o pH do suco pancreático pode subir a 8,3. A alcalinidade do suco pancreático desempenha um papel importante na neutralização do ácido gástrico que chega ao duodeno com os alimentos ingeridos (quimo) provenientes do estômago. O pH do conteúdo duo-

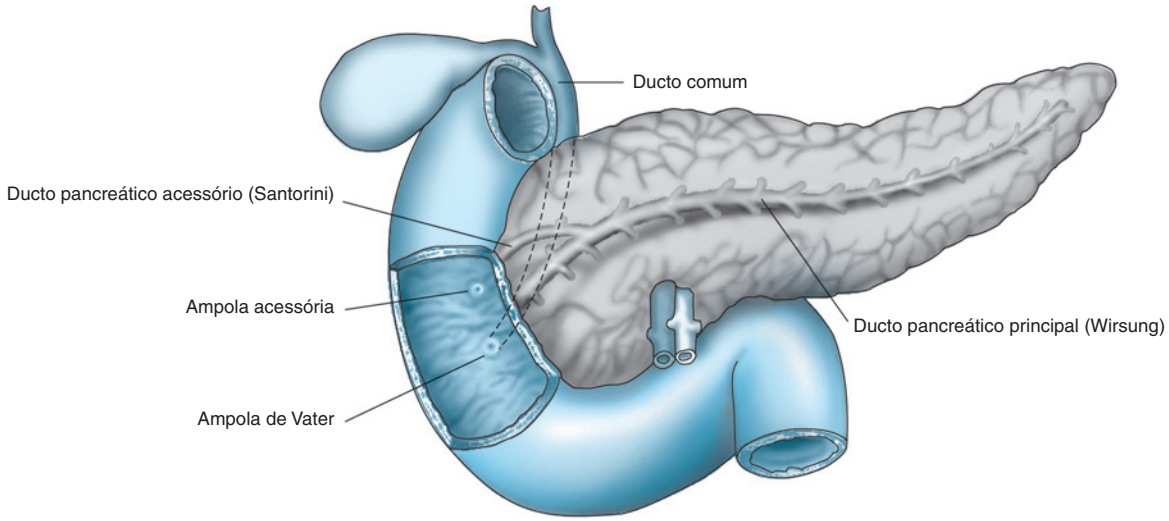



***Fig. 15.1*** Anatomia do pâncreas. (Cortesia de W. Silen.) (Reproduzido, com autorização, de Way LW [editor]: *Current Surgical Diagnosis & Treatment*, 10ª ed., Publicada originalmente pela Appleton & Lange. Copyright © 1998, The McGraw-Hill Companies, Inc.)

denal sobe para 6,0 a 7,0 e, quando o quimo chega ao jejuno, o pH está praticamente neutro.

As enzimas pancreáticas colaboram com a fase intraluminar da digestão e da absorção das gorduras, dos carboidratos e das proteínas. As demais proteínas do suco pancreático são proteínas plasmáticas, mucoproteínas e inibidores da tripsina (ver adiante).

Algumas enzimas pancreáticas (lipase, amilase, desoxirribonuclease e ribonuclease) são secretadas pelas células acinares em suas formas ativas. As enzimas restantes são secretadas como pró-enzimas inativas ou **zimogênios** (tripsinogênio, quimotripsinogênio, pró-elastase, pró-carboxipeptidase e fosfolipase $A_2$), que são ativados do lúmen do intestino proximal. Se assim não ocorresse, a ativação dos zimogênios dentro da célula acinar poderia causar pancreatite aguda e autodigestão do pâncreas.

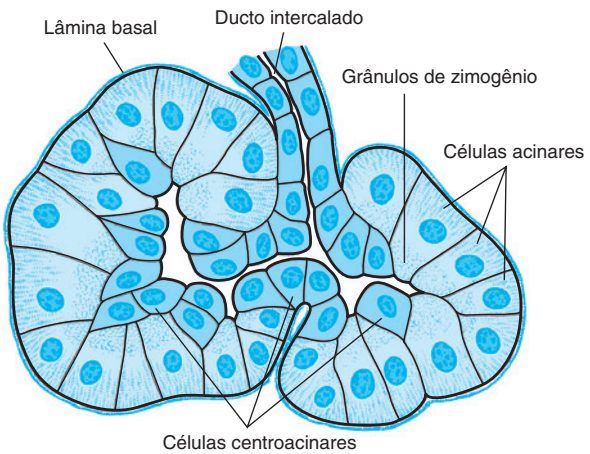



***Fig. 15.2*** Ilustração esquemática dos ácinos pancreáticos. As células acinares têm formato piramidal e os grânulos de zimogênio estão localizados em seus ápices. (Reproduzido, com autorização, de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology*, 10ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

Quando o suco pancreático chega ao duodeno, o tripsinogênio é convertido na forma ativa da tripsina por uma enzima encontrada na borda em escova do intestino, conhecida como enteropeptidase (ou enterocinase). Em seguida, a tripsina converte as outras pró-enzimas em enzimas ativas (p. ex., quimotripsinogênio em quimotripsina). A tripsina também pode ativar seu próprio precursor (tripsinogênio) e potencializar uma reação autocatalítica em cadeia. Por essa razão, não é surpreendente constatar que o suco pancreático normalmente contém um inibidor da tripsina, de forma que essa reação autocatalítica não ocorra em condições normais.

Quando o tripsinogênio é ativado dentro do próprio pâncreas, existem dois mecanismos protetores conhecidos. Primeiramente, há inibição da tripsina ativada pelo inibidor da tripsina secretória pancreática (PSTI), também conhecido como inibidor da protease serínica tipo 1 de Kazal (ou SPINK1), que consegue inibir cerca de 20% da atividade da tripsina. Se a atividade enzimática suplantar a capacidade inibitória da SPINK1/PSTI, então a inativação da tripsina pode ocorrer por autólise da própria enzima.

## Regulação da secreção do suco pancreático

Entre e depois das refeições, a secreção pancreática é regulada por fatores hormonais e neurais e pelas interações neuro-humorais.

A secreção do suco pancreático é controlada predominantemente por dois hormônios diferentes — **secretina** e **colecistocinina** (**CCK**) — que são produzidos pelas células enteroendócrinas especializadas da mucosa duodenal.

A secreção da secretina é estimulada pelo ácido gástrico e pelos produtos da digestão protéica presentes no duodeno. A secretina atua basicamente nas células dos ductos pancreáticos e provoca um derramamento do suco pancreático altamente alcalino. Em resposta à secretina, o pâncreas produz grandes quantidades de líquidos ricos com concentração alta de bicarbonato, mas pouca atividade enzimática.

A secreção da CCK é desencadeada pelos produtos da digestão lipídica e protéica (peptídios, aminoácidos e ácidos

graxos), quando eles chegam ao duodeno. A liberação desse hormônio pelas células intestinais específicas parece ser regulada por um peptídio de liberação da colecistocinina existente no intestino delgado proximal, que é sensível à tripsina e ativo no lúmen intestinal. A CCK atua basicamente nas células acinares e provoca a liberação das enzimas presentes nos grânulos de zimogênio. Por essa razão, em resposta à CCK, o pâncreas secreta pequena quantidade de suco pancreático com concentração baixa de bicarbonato, mas níveis muito altos de enzimas. Além disso, a CCK aumenta a secreção de enteropeptidase por outras células endócrinas da mucosa duodenal. A ação integrada da secretina e da CCK resulta na secreção abundante de suco pancreático alcalino e rico em enzimas.

A secreção do suco pancreático também é controlada em parte por um mecanismo reflexo. A acetilcolina liberada pelo nervo vago atua semelhantemente à CCK nas células acinares e provoca a liberação dos grânulos de zimogênio. Desse modo, a estimulação desse nervo resulta na produção de pequenos volumes de suco pancreático rico em enzimas.

### Funções digestivas do suco pancreático

A secreção do suco pancreático facilita a digestão de várias formas. A quantidade maciça de bicarbonato do suco pancreático ajuda a neutralizar o quimo ácido proveniente do estômago, de forma que as enzimas pancreáticas possam atuar em condições ideais na faixa neutra de pH.

Todas as enzimas também desempenham funções digestivas importantes. Na digestão dos carboidratos, a **amilase** pancreática decompõe os polissacarídios de glicose com cadeias retilíneas (também conhecidos como amiloses do amido) em dextrinas α-limite menores (maltose e maltotriose). Na digestão das gorduras, a **lipase** pancreática desdobra os triglicerídios em ácidos graxos e monoglicerídio. A **fosfolipase $A_2$** remove um ácido graxo da lecitina e forma lisolecitina. A **ribonuclease** e a **desoxirribonuclease** atuam nos ácidos nucléicos. As enzimas restantes ajudam a digerir proteínas. A **tripsina**, a **quimotripsina** e a **elastase** são endopeptidases (*i. e.*, clivam as ligações peptídicas no meio das cadeias polipeptídicas). A **carboxipeptidase** é uma exopeptidase (*i. e.*, rompe as ligações peptídicas adjacentes às terminações carboxílicas das cadeias peptídicas). Em conjunto, essas proteases decompõem as proteínas em oligopeptídios e aminoácidos livres.

### AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Quais são os aspectos histológicos associados à secreção pancreática das enzimas digestivas no trato GI?*
2. *Qual é o volume, a composição e a função do suco pancreático?*
3. *Quais são os controles neurais e hormonais da função exócrina do pâncreas?*
4. *Por que o tripsinogênio não se ativa antes de chegar ao duodeno?*

## FISIOPATOLOGIA DE ALGUNS DISTÚRBIOS DO PÂNCREAS EXÓCRINO

## PANCREATITE AGUDA

### Apresentações clínicas

A pancreatite aguda é uma síndrome clínica resultante da inflamação aguda e da autodigestão destrutiva do pâncreas e dos tecidos peripancreáticos. Clinicamente, a pancreatite aguda é uma causa comum e importante de dor aguda no abdome superior, de náuseas, vômitos e febre. As anormalidades laboratoriais, tais como elevações extremas dos níveis séricos da amilase e lípase, ajudam a diferenciar a pancreatite dos outros distúrbios que causam sinais e sintomas semelhantes. A gravidade da inflamação é variável e o prognóstico varia de uma doença branda autolimitada com progressão em 1 a 2 dias, até morte por necrose pancreática, hemorragia ou sepse. A pancreatite aguda comumente apresenta recidiva (pancreatite aguda recidivante). Depois de várias crises repetidas, a glândula por fim pode ser lesada irreversivelmente, resultando em pancreatite crônica ou, em alguns casos, insuficiência pancreática (ver adiante).

### Etiologia

A pancreatite aguda tem muitas causas (Quadro 15.1), mas em todos os casos há derramamento das enzimas proteolíticas ativadas para fora dos ductos, causando destruição dos tecidos, inflamação, necrose e infecção em alguns casos.

Os dois distúrbios associados mais comumente à pancreatite aguda são o uso abusivo de álcool e doenças das vias biliares.

Nos EUA, o consumo abusivo de álcool é uma causa freqüente de pancreatite, representando 65% dos casos em algumas séries. Em geral, a pancreatite aguda começa depois de um episódio de ingestão intensa de álcool. O mecanismo exato pelo qual o álcool lesa a glândula não está esclarecido. O álcool ou seu metabólito acetaldeído podem produzir um efeito tóxico direto nas células acinares do pâncreas, resultando na ativação da tripsina intracelular pelas enzimas lisossômicas, ou pode causar inflamação do esfíncter de Oddi, que leva à retenção das enzimas hidrolíticas no ducto e nos ácinos pancreáticos. A desnutrição pode predispor à lesão pancreática dos alcoólicos. Por exemplo, as deficiências de oligoelementos, como zinco ou selênio, são comuns nos pacientes alcoólicos e estão associadas à lesão das células acinares. As metaloenzimas, como a dismutase do superóxido, a catalase e a peroxidase da glutationa, são varredores de radicais livres importantes.

Entre os pacientes que não ingerem álcool, cerca de 50% dos casos de pancreatite aguda estão associados às doenças das vias biliares. Nesses casos, o mecanismo sugerido é a obstrução do ducto biliar comum e do ducto pancreático principal quando um cálculo aloja-se na ampola de Vater.

O refluxo da bile ou do conteúdo duodenal para dentro do ducto pancreático causa lesão do parênquima. Outros autores sugeriram que toxinas bacterianas ou os ácidos biliares livres são transportados pelos vasos linfáticos provenientes da vesícula biliar e chegam ao pâncreas, onde desencadeiam a inflamação. De qualquer forma, a pancreatite aguda associada à doença das vias biliares é mais comum nas mulheres, porque os cálculos biliares são mais prevalentes no sexo feminino.

***Quadro 15.1*** Causas da pancreatite aguda

**Ingestão de álcool (alcoolismo agudo ou crônico)**

**Doenças das vias biliares**

**Traumatismo**
- Trauma abdominal fechado
- Pós-operatório
- Pós-cateterização retrógrada endoscópica do ducto pancreático, injeção no ducto pancreático
- Pós-choque elétrico

**Infecções**
- Virais: caxumba, rubéola, vírus Coxsackie B, vírus Echo, hepatites virais A e B, adenovírus, citomegalovírus, varicela, vírus Epstein-Barr, HIV
- Bacterianas: *Mycoplasma pneumoniae, Salmonella typhi*, estreptococos do grupo A (escarlatina), estafilococos, actinomicose, *Mycobacterium tuberculosis,*complexo *Mycobacterium avium, Legionella, Campylobacter jejuni, Leptospira icterohaemorrhagae*
- Parasitárias: *Ascaris lumbricoides*, cisto hidático, *Clonorchis sinensis*

**Metabólicas**
- Hiperlipidemia, síndrome da deficiência de apolipoproteína CII, hipertrigliceridemia
- Hipercalcemia, por exemplo, hiperparatireoidismo
- Uremia
- Pós-transplante renal
- Gravidez, eclâmpsia
- Hemocromatose, hemossiderose
- Desnutrição: *kwashiorkor*, esprú, pós-gastrectomia, doença de Whipple
- Cetoacidose diabética

**Hereditárias**
- Pancreatite familiar
- Fibrose cística

**Venenos e toxinas**
- Veneno de escorpião (*Tityus trinitatis*)
- Inorgânicas: zinco, cobalto, cloreto de mercúrio, óxido de ferro na forma de sacarato
- Orgânicas: metanol, organofosforados

**Fármacos**
- Associação comprovada
  - Imunossupressores: azatioprina, mercaptopurina
  - Diuréticos: tiazídicos, furosemida
  - Antimicrobianos: sulfonamidas, tetraciclinas, pentamidina, didanosina, metronidazol, eritromicina
  - Esteróides: estrogênios, anticoncepcionais orais, corticóides, ACTH
  - Diversos: ácido valpróico, metformina, infusão intravenosa de lipídios
- Associação provável
  - Imunossupressores: asparaginase
  - Diuréticos: ácido etacrínico, clortalidona
  - Diversos: procainamida, cimetidina, ranitidina, sulfassalazina
- Associação possível
  - Antimicrobianos: isoniazida, rifampicina, nitrofurantoína
  - Analgésicos: acetaminofeno, propoxifeno, salicilatos, sulindac, outros AINE
  - Diversos: metildopa

**Vasculares**
- Vasculites: lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, hipertensão maligna, púrpura trombocitopênica trombótica
- Choque, hipoperfusão, infarto mesentérico ou do miocárdio
- Embolia ateromatosa

**Mecânicas**
- Pâncreas bífido com obstrução do ducto acessório
- Estenose, tumor ou obstrução da ampola de Vater (enterite regional, divertículo duodenal, cirurgia duodenal, helmintos, corpos estranhos)
- Coledococele
- Úlcera duodenal perfurante
- Carcinoma pancreático

**Idiopática**

A pancreatite aguda pode ser causada por vários agentes infecciosos, inclusive vírus (vírus da caxumba, vírus Coxsackie, vírus da hepatite A, HIV ou citomegalovírus) e bactérias (*Salmonella typhi* ou estreptococos hemolíticos). Os pacientes infectados pelo HIV podem desenvolver pancreatite aguda associada à própria infecção viral, às infecções oportunistas secundárias, ou aos agentes terapêuticos anti-retrovirais. Nos pacientes HIV-positivos, a pancreatite foi associada ao uso abusivo de drogas intravenosas, ao tratamento com pentamidina, às infecções por *Pneumocystis jiroveci* e *Mycobacterium avium-intracellulare* e aos cálculos biliares.

Os traumatismos fechados ou perfurantes e outras lesões podem causar pancreatite aguda. Em alguns casos, a pancreatite desenvolve-se depois de procedimentos cirúrgicos realizados nas proximidades do pâncreas (síndrome do coto duodenal, síndrome da cauda pancreática depois da esplenectomia). O infarto do pâncreas pode ser causado pela obstrução dos vasos sanguíneos que o irrigam. O choque e a hipotermia podem diminuir a perfusão sanguínea e causar degeneração celular com liberação das enzimas pancreáticas. Em alguns casos, a radioterapia para neoplasias malignas retroperitoniais pode causar pancreatite aguda.

A hipercalcemia grave, como ocorre no hiperparatireoidismo, na sarcoidose, na hipervitaminose D ou no mieloma múltiplo, causa pancreatite aguda em cerca de 10% dos casos. Dois mecanismos foram sugeridos para explicar isso. A concentração plasmática alta do cálcio pode provocar sua precipitação no ducto pancreático e resultar na obstrução ductal. Em outros casos, a hipercalcemia pode estimular a ativação do tripsinogênio no ducto pancreático.

A pancreatite também está associada à hiperlipidemia, principalmente aos tipos que se caracterizam pela elevação dos níveis plasmáticos dos quilomícrons (tipos I, IV e V). Nesses casos, acredita-se que os ácidos graxos livres liberados pela ação da lipase pancreática causem inflamação e destruição da glândula. O uso abusivo de álcool ou a utilização dos anticoncepcionais orais aumentam o risco de pancreatite aguda nos pacientes com hiperlipidemia.

Vários fármacos foram associados à pancreatite, inclusive corticóides, diuréticos tiazídicos, imunossupressores e quimioterápicos utilizados para tratar o câncer.

Em casos raros, a pancreatite aguda pode ser familiar e seguir um padrão hereditário autossômico dominante. Em geral, a **pancreatite hereditária** evidencia-se por episódios recidivantes na infância com progressão para pancreatite crônica nos primeiros anos da vida adulta em mais de 50% dos casos. Cerca de 40% dos pacientes afetados desenvolvem carcinoma pancreático em torno da sétima década de vida. A pancreatite aguda recidivante hereditária foi associada às **mutações do gene do tripsinogênio catiônico** (*protease serínica 1; PRSS1*)

localizado no cromossomo 7q35. Duas mutações pontuais — R122H e N29I — são responsáveis pela maioria dos casos e podem ser detectadas por exames genéticos. Outras famílias têm mutações no gene *SPINK1/PSTI*. Aparentemente, as mutações do tripsinogênio catiônico favorecem à auto-ativação do tripsinogênio, enquanto as mutações do *SPINK1/PSTI* diminuem a inibição do tripsinogênio ativo. Outras mutações eliminam o local de autólise da tripsina.

O **pâncreas bífido** (*divisum*) é uma variante anatômica na qual a cabeça e o corpo do órgão são estruturas glandulares separadas com dois sistemas ductais pancreáticos, que não se comunicam e drenam separadamente em duas papilas duodenais. O sistema menor drena pela papila maior, mas o sistema dorsal dominante drena pela papila menor; isto pode causar obstrução relativa à drenagem do suco pancreático. O pâncreas bífido é encontrado em até 7% dos estudos de necropsia e pode ser responsável por 2,7 a 7,5% dos casos de pancreatite recidivante.

Em cerca de 25% dos casos de pancreatite aguda, não é possível identificar o fator etiológico. A **pancreatite aguda recidivante idiopática** é diagnosticada nos pacientes com mais de um episódio de pancreatite aguda, quando não é possível descobrir a causa subjacente, apesar da investigação detalhada. É possível que cerca de 65 a 75% desses casos sejam causados pela **microlitíase biliar** oculta. Essa condição deve ser considerada quando a ultra-sonografia biliar mostra ecos fracos que gravitam na direção da porção descendente da vesícula biliar, sem o sombreamento acústico característico dos cálculos biliares. A microlitíase é demonstrada quando são encontrados cristais de colesterol monoidratado e grânulos de bilirrubinato de cálcio à microscopia óptica de um espécime de bile obtido por endoscopia e centrifugado. Os fatores de risco para a microlitíase biliar são gravidez, emagrecimento rápido, doenças graves, jejum prolongado, nutrição parenteral total, administração de alguns fármacos (ceftriaxona e octreotídio) bem como transplante de medula óssea ou de outros órgãos sólidos. A microlitíase pode causar pancreatite por impacção dos microcálculos na papila, resultando em obstrução transitória do ducto pancreático, ou pela eliminação repetida dos microcálculos causando estenose da papila ou disfunção do esfíncter de Oddi.

## Patologia

Os sinais, os sintomas, as anormalidades laboratoriais e as complicações da pancreatite aguda podem ser explicados com base na lesão patológica dos dúctulos, dos ácinos e das ilhotas pancreáticas. Entretanto, tanto a gravidade da lesão quanto as conseqüências clínicas são muito variáveis.

Quando a lesão é limitada, os achados patológicos consistem em edema acentuado da glândula (principalmente dos ácinos) e infiltração branda a acentuada de neutrófilos polimorfonucleares. Entretanto, a lesão dos tecidos geralmente é apenas mínima a moderada e não há hemorragia. Em alguns casos, pode-se encontrar supuração junto com o edema e isso pode causar necrose dos tecidos e formação de abscessos. Nos casos graves, há necrose e liquefação intensas do pâncreas, que predispõem à formação de abscessos pancreáticos. Também pode haver necrose e ruptura de vasos, resultando em hemorragia. A pancreatite hemorrágica, que geralmente envolve toda a glândula, é a apresentação mais grave dessa doença.

Além disso, geralmente se observa um líquido seroso castanho na cavidade peritonial ("ascite pancreática"). Esse líquido contém sangue, glóbulos de gordura ("caldo de galinha") e níveis altos de amilase e outras enzimas pancreáticas. A necrose gordurosa pode ocorrer dentro e ao redor do pâncreas, no omento e no mesentério e evidencia-se por focos brancos gredosos, que mais tarde sofrem calcificação.

Os exames histológicos do tecido pancreático obtidos dos pacientes com episódios iniciais de pancreatite alcoólica aguda, que foram operados por complicações da doença, mostraram que a pancreatite aguda (necrose pancreática, esteatonecrose, infiltração por células inflamatórias) desenvolve-se algumas vezes em glândulas que já estavam afetadas pela pancreatite crônica (fibrose perilobular e intralobular, perda do parênquima exócrino e atrofia dos lóbulos residuais; ductos interlobulares e intralobulares dilatados e revestidos por epitélio cubóide ou achatado; e tampões de proteína dentro dos ductos dilatados). Alguns autores sugeriram que, se a pancreatite alcoólica aguda desenvolver-se em um pâncreas que já está afetado pela pancreatite crônica, o processo será decorrente de obstrução dos ductos pelos tampões protéicos, uma lesão inicial da forma crônica da doença.

## Patogenia

Na pancreatite aguda, o mecanismo pelo qual as enzimas e as substâncias bioativas são ativadas dentro do pâncreas é uma questão significativa ainda sem solução.

Uma das teorias patogenéticas propostas para a pancreatite alcoólica enfatiza os distúrbios da interação agonista-receptor na membrana das células acinares do pâncreas. De acordo com essa teoria, o álcool aumenta a atividade das enzimas digestivas intrapancreáticas, seja porque sensibiliza as células acinares aos estímulos patológicos, ou porque estimula a liberação do secretagogo colecistocinina (CKK) pelas células duodenais. A hiperestimulação das células acinares do pâncreas e dos seus receptores muscarínicos simula o mecanismo da pancreatite aguda causada pelas picadas de escorpiões, pela intoxicação por inseticidas à base de inibidores da acetilcolinesterase, ou pela administração de doses supramáximas dos secretagogos como acetilcolina e CCK. A ativação dos receptores desse último hormônio pode desencadear padrões diferentes de ativação dos zimogênios das células acinares pancreáticas (ver adiante) e o grau de ativação é ampliado por um tipo diferente de álcoois de cadeias curtas. Hoje, estudos procuram determinar se o etanol ou outros álcoois produzem esses efeitos ao interferirem com as vias de sinalização das células acinares, ou por afetarem a fluidez da membrana dessas células.

Outra teoria propõe que a ativação dos zimogênios digestivos dentro das células acinares seja o primeiro evento do desenvolvimento da pancreatite aguda e que essas enzimas, depois de ativadas, levam à destruição das células acinares. Estudos experimentais e clínicos demonstraram que a ativação dos zimogênios é um achado muito precoce da pancreatite aguda. Os peptídios de ativação do tripsinogênio e da carboxipeptidase A1, ambos marcadores da ativação dos zimogênios, podem ser detectados no soro nas primeiras horas de evolução da pancreatite aguda. A atividade da tripsina e os níveis dos peptídios de ativação dos zimogênios aumentam rapidamente (em 15 min) depois da indução da pancreatite experimental.

A catepsina B é capaz de ativar o tripsinogênio em tripsina e, no passado, acreditava-se que a ativação desse zimogênio pela catepsina B fosse o evento desencadeante da pancreatite aguda. Entretanto, hoje parece que o evento desencadeante principal é a auto-ativação da tripsina. De acordo com a teoria moderna, a obstrução, o refluxo da bile e o refluxo do conteúdo duodenal causam disfunção das células acinares do pâncreas e resultam

na ativação intracelular da tripsina pelas enzimas lisossômicas. Outros fatores também poderiam ativar esse mecanismo, inclusive os efeitos tóxicos do álcool e de outros fármacos; os produtos da digestão de algumas lipoproteínas; as lesões causadas pela isquemia e pela reperfusão; e as concentrações intracelulares elevadas do cálcio. Os íons cálcio intracelulares são mensageiros cruciais envolvidos nos processos normais das células acinares como acoplamento estímulo-secreção, processamento enzimático e secreção dos zimogênios. É possível que as diversas causas de pancreatite sejam mediadas pelos aumentos anormais dos níveis intracelulares dos íons cálcio. No entanto, a catepsina B pode ser importante para a amplificação dessa resposta enzimática.

As alterações patológicas resultam das ações da tripsina e das outras enzimas pancreáticas ativadas no pâncreas e nos tecidos circundantes. Por sua vez, a tripsina ativada estimula as pró-enzimas da quimotripsina, elastase e fosfolipase $A_2$ e essas enzimas causam lesão por vários mecanismos (Fig. 15.3). Por exemplo, a ativação da quimotripsina provoca edema e lesão vascular. Do mesmo modo, a elastase ativada pela pró-elastase digere a elastina das paredes dos vasos sanguíneos e causa lesão vascular e hemorragia; a destruição dos vasos sanguíneos peripancreáticos pode causar pancreatite hemorrágica. A fosfolipase $A_2$ remove um ácido graxo da lecitina e forma lisolecitina, que é citotóxica para os eritrócitos e danifica as membranas celulares. A produção da lisolecitina a partir da lecitina da bile pode contribuir para a destruição do pâncreas e para a necrose da gordura peripancreática. A fosfolipase $A_2$ também libera ácido araquidônico, que depois é convertido em prostaglandinas, leucotrienos e outros mediadores inflamatórios que contribuem para a necrose coagulativa.

A lipase pancreática liberada diretamente como conseqüência da destruição das células dos ácinos pancreáticos atua enzimaticamente nos tecidos adiposos circundantes e causa necrose gordurosa (Fig. 15.3).

Além disso, a tripsina e a quimotripsina ativam as cininas, o complemento, os fatores da coagulação e a plasmina, causando edema, inflamação, trombose e hemorragia dentro da glândula. Por exemplo, a ativação do sistema calicreína-cinina pela tripsina provoca a liberação de bradicinina e calidina, que causam vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, edema e inflamação (Fig. 15.3).

As enzimas pancreáticas ativadas também entram na corrente sanguínea e podem produzir efeitos em outras estruturas do corpo. As fosfolipases circulantes interferem com a função normal do surfactante pulmonar e contribuem para o desenvolvimento da síndrome da angústia respiratória do adulto em alguns casos de pancreatite aguda. Em alguns pacientes, os níveis séricos altos da lipase estão associados à necrose gordurosa extra-abdominal.

Por fim, durante a pancreatite aguda, as famílias CC e CXC das citocinas estão implicadas na patogenia das respostas inflamatórias locais e sistêmicas. As citocinas e outros mediadores inflamatórios, como o fator α de necrose tumoral (TNF-α), as interleucinas (principalmente IL-1, IL-6 e IL-8), o fator de ativação das plaquetas (PAF) e a endotoxina, são liberados rápida e previsivelmente pelas células inflamatórias. Essa liberação parece ocorrer como resposta à presença das enzimas digestivas ativadas, independentemente da causa subjacente. A produção das citocinas durante a pancreatite clínica começa logo depois do início da dor e atinge níveis máximos em 36 a 48 h. Hoje, parece que esses mediadores são os principais fatores responsáveis pela transformação da pancreatite aguda de um processo inflamatório localizado em uma doença sistêmica (Fig. 15.4). O grau de inflamação induzida pelo TNF-α correlaciona-se com a gravidade da pancreatite. As citocinas presentes na cavidade peritonial entram rapidamente na circulação sistêmica por meio do ducto torácico. Na circulação sistêmica, as citocinas podem alterar vários sistemas do organismo e causar a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e a síndrome da disfunção de múltiplos órgãos, que são características da pancreatite aguda grave. As complicações sistêmicas da pancreatite aguda, inclusive insuficiência respiratória, choque e até mesmo a falência de múltiplos órgãos são acompanhadas de aumentos expressivos da secreção de TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-8 pelos monócitos e pela hiper-regulação de alguns receptores dessas citocinas nas células-alvo. Essa constatação sugere que o TNF-α, a IL-1, a IL-6 e a IL-8 desempenhem um papel fundamental na fisiopatologia dessas complicações.

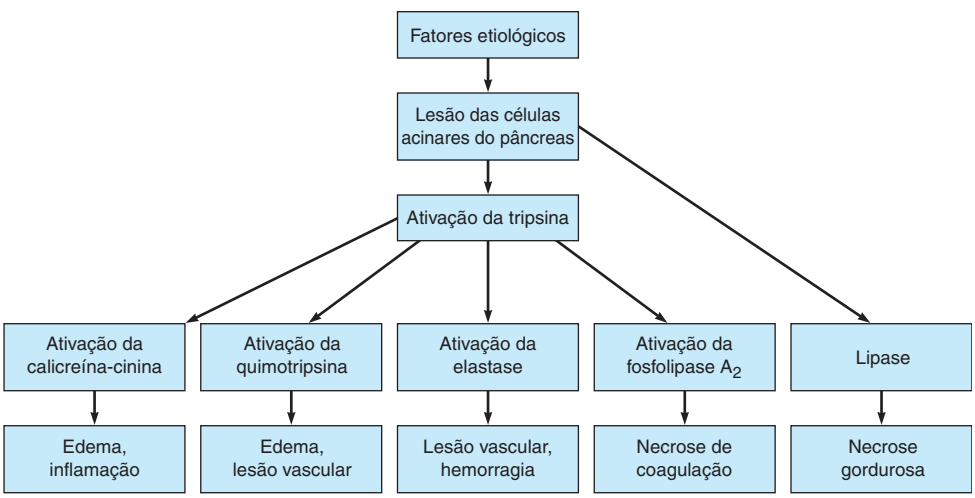



***Fig. 15.3*** **Teoria patogenética para explicar a pancreatite aguda.** (Reproduzido, com autorização, de Marshall JB: Acute pancreatitis: A review with an emphasis on new developments. Arch Intern Med 1993;153:1188.)

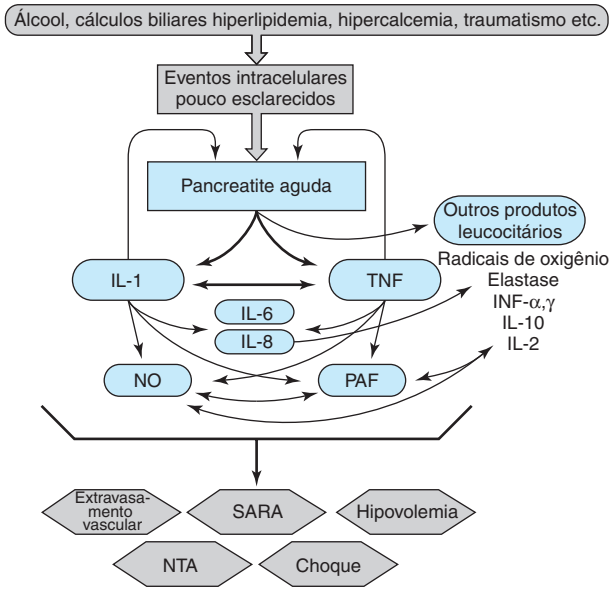



***Fig. 15.4*** Entre os mediadores inflamatórios da pancreatite aguda estão a interleucina-1B (IL-1) e o fator α de necrose tumoral (TNF-α). Como se pode observar, essas duas citocinas podem induzir outros mediadores inflamatórios, como a IL-2, a IL-6, a IL-8 e a IL-10; o óxido nítrico (NO); o fator de ativação plaquetária (PAF); e os interferons gama e alfa (INF-α e INF-γ). Ao mesmo tempo, elas podem produzir um efeito deletério direto no próprio pâncreas. Estudos demonstraram que todos esses mediadores são importantes no desenvolvimento das manifestações sistêmicas da pancreatite aguda. SARA, síndrome da angústia respiratória do adulto; NTA, necrose tubular aguda. (Reproduzido, com autorização, de Norman J: The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. Am J Surg 1998;175:76.)

Alguns estudos também sugeriram que a substância P, por meio da ativação dos receptores da neurocinina-1 (NK-1), assim como o PAF e as quimiocinas que interagem com os receptores CCR1, possam desempenhar ações pró-inflamatórias importantes que determinam a gravidade da pancreatite aguda. Em especial, a substância P e a neurocinina-1 estão envolvidas como mediadores da lesão pulmonar aguda. A substância P, um neuropeptídio liberado pelas terminações nervosas aferentes sensoriais, liga-se ao receptor da NK-1 na superfície das células efetoras e aumenta a permeabilidade do endotélio vascular. A quantidade de substância P no pâncreas aumenta durante os episódios de pancreatite aguda e a expressão dos receptores da NK-1 pelas células acinares fica acentuadamente exacerbada. A substância P parece atuar como mediador pró-inflamatório potente, tanto na pancreatite quanto na lesão pulmonar associada. O PAF também parece desempenhar um papel importante na patogenia da pancreatite e da lesão pulmonar secundária. As quimiocinas são citocinas quimiotáxicas envolvidas na ativação e na migração de várias células inflamatórias. As quimiocinas que atuam por meio do receptor CCR1 das quimiocinas parecem desempenhar um papel determinante na gravidade da lesão pulmonar associada à pancreatite, mas não influenciam a gravidade da própria pancreatite. Por outro lado, o fator 5a do complemento (C5a) parece atuar como antiinflamatório durante o desenvolvimento da pancreatite.

O Quadro 15.2 relaciona os diversos fatores que desempenham funções específicas como agentes pró-inflamatórios ou antiinflamatórios na pancreatite aguda. No futuro, os fármacos ou as outras intervenções realizadas para contrabalançar a ação desses compostos pró-inflamatórios (p. ex., TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 e PAF), ou estimular os antiinflamatórios (p. ex., IL-10), poderão ser úteis no tratamento dos pacientes com pancreatite clínica, evitando a lesão grave do pâncreas e as manifestações sistêmicas associadas, inclusive a lesão pulmonar. Por exemplo, estudos clínicos demonstraram que o lexipafanto (antagonista do PAF), quando é administrado nas primeiras 48 h da doença, produz efeitos benéficos comprovados no prognóstico.

## Manifestações clínicas

As conseqüências clínicas principais — sinais, sintomas e complicações — da pancreatite aguda (Quadro 15.3) são facilmente explicáveis pela destruição patológica dos dúctulos, dos ácinos e das ilhotas do pâncreas. A extensão dessa destruição é muito variável entre os diferentes pacientes, assim como suas manifestações clínicas, que variam dos episódios brandos de dor epigástrica com náuseas e vômitos, até os episódios graves (e fatais em alguns casos) de peritonite, choque e cianose.

O diagnóstico da pancreatite é eminentemente clínico. A diferenciação entre pancreatite e outras causas potencialmente fatais de dor abdominal e a identificação dos pacientes com pancreatite grave, que podem desenvolver complicações graves associadas aos efeitos sistêmicos remotos da doença, são aspectos diagnósticos fundamentais.

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são úteis ao diagnóstico (Fig. 15.5). Esses exames são particularmente úteis para diferenciar entre as formas edematosa e necrosante e fornecer informações prognósticas ao demonstrarem o acometimento dos tecidos extrapancreáticos.

### A. Dor

Os pacientes com pancreatite aguda geralmente apresentam dor epigástrica profunda, grave e contínua, que comumente irradia para o dorso e os flancos. A dor parece ser atribuída em parte ao estiramento da cápsula pancreática pela distensão dos dúctulos e pelo edema do parênquima; ao exsudato inflamatório; às proteínas e aos lipídios digeridos; e à hemorragia. Além disso, essas substâncias podem extravasar do parênquima

***Quadro 15.2*** Citocinas, quimiocinas e neuropeptídios associados à pancreatite aguda[1]

| |
|---|
| **Pró-inflamatórios** |
| IL-1 |
| IL-6 |
| TNF-α |
| PAF |
| MIP1-a |
| Substância P |
| **Antiinflamatórios** |
| C5a |
| IL-10 |
| IL-11 |

[1]Reproduzido, com autorização, de Saluja AK, Steer ML: Pathophysiology of pancreatitis: Role of cytokines and other mediators of inflammation. Digestion 1999; 60(supl.2):27.

***Quadro 15.3*** Manifestações clínicas e complicações da pancreatite aguda

| |
|---|
| **Pâncreas** |
| Edema, inflamação, necrose gordurosa dos tecidos locais |
| Necrose, hemorragia |
| Fleimão |
| Coleção líquida aguda |
| Pseudocisto: dor, ruptura, hemorragia, infecção, obstrução do trato GI (estômago, duodeno, cólon) |
| Abscesso |
| **Órgãos adjacentes** |
| Extensão da inflamação, da necrose gordurosa ou da hemorragia para o peritônio e retroperitônio |
| Trombose dos vasos sanguíneos adjacentes (veias porta e esplênica) |
| Íleo; obstrução, perfuração ou infarto intestinal |
| Ascite pancreática: ruptura do ducto pancreático principal com formação de pseudocisto |
| Fístulas pancreáticas |
| Icterícia obstrutiva |
| **Sistêmicas** |
| Cardiovasculares; choque, hipovolemia, vasodilatação periférica, derrame pericárdico, alterações inespecíficas do ECG, morte súbita |
| Pulmonares: derrame pleural, edema pulmonar, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), atelectasia, pneumonite, abscesso mediastínico |
| Renais: insuficiência renal, necrose tubular aguda, trombose da artéria ou da veia renal |
| Hematológica: coagulação intravascular disseminada (CID) |
| Metabólicas: hipocalcemia, hipoglicemia, hiperglicemia, hipertriglicerídemia |
| GI: gastrite erosiva, úlcera péptica, hemorragia, obstrução intestinal, trombose da veia porta, hemorragia varicosa |
| Sistema nervoso: encefalopatia, retinopatia (cegueira súbita), psicose, êmbolos de gordura |
| Necrose gordurosa a distância (pele, ossos, articulações) |
| Morte; geralmente relacionada com falência de múltiplos órgãos, choque hemorrágico, CID, SARA ou sepse |

e entrar no retroperitônio e no omento menor, onde irritam as terminações nervosas retroperitoniais e peritoniais e causam dores intensas no dorso e nos flancos. As manifestações clínicas da peritonite generalizada são as seguintes.

## B. Náuseas, Vômitos e Íleo

O estiramento da cápsula pancreática também pode causar náuseas e vômitos. A dor abdominal crescente, a irritação peritonial e os distúrbios eletrolíticos (principalmente a hipopotassemia) podem causar íleo paralítico com distensão abdominal acentuada. Se a motilidade gástrica estiver inibida e o esfíncter gastresofágico estiver relaxado, o paciente pode apresentar vômitos. Tanto o intestino delgado quanto o grosso, em geral, dilatam durante uma crise aguda. Em alguns casos, há dilatação de apenas um segmento localizado do intestino. Por exemplo, pode haver dilatação localizada de um segmento do jejuno que recobre o pâncreas. Nesses casos, as radiografias simples do abdome mostram espessamento das válvulas coniventes e níveis hidroaéreos ("alça sentinela"). Em outros casos, pode haver dilatação segmentar de parte do colo transverso sobrejacente. As radiografias mostram uma área bem demarcada de dilatação e edema localizado do cólon ("sinal do cólon amputado").

## C. Febre

Quase 66% dos pacientes com pancreatite aguda têm febre. O mecanismo fisiopatológico responsável pela febre inclui a destruição, a inflamação e a necrose extensivas dos tecidos com liberação de pirógenos endógenos (principalmente IL-1) pelos leucócitos polimorfonucleares na circulação. Na maioria dos casos de pancreatite aguda, a febre não indica infecção bacteriana. Contudo, a febre persistente depois do 4º ou 5º dias da doença — ou picos febris de até 40°C ou mais — pode indicar a ocorrência de complicações infecciosas como abscesso pancreático ou colangite ascendente.

## D. Choque

Hipovolemia, hipotensão e choque podem ocorrer como conseqüência de vários fatores inter-relacionados. A hipovolemia resulta da exsudação profusa do plasma e da hemorragia dentro do espaço retroperitonial, bem como da acumulação de líquidos no intestino em razão do íleo. A hipotensão e o choque também podem ser causados pela liberação de cininas na circulação sistêmica. Por exemplo, durante a inflamação aguda, a ativação da enzima proteolítica calicreína causa vasodilatação periférica por meio da liberação dos peptídios vasoativos bradicinina e calidina. Essa vasodilatação aumenta a freqüência do pulso e diminui a pressão arterial. As citocinas, como o PAF, que é um vasodilatador muito potente e um ativador dos leucócitos, foram implicadas no desenvolvimento do choque e das outras manifestações da SRIS. A redução do volume intravascular combinada com a hipotensão pode causar isquemias miocárdica e cerebral, insuficiência respiratória e redução do débito urinário ou insuficiência renal em virtude da necrose tubular aguda.

## E. Hiperamilasemia e Hiperlipasemia

A anormalidade laboratorial fundamental da pancreatite aguda é a elevação do nível sérico da amilase, em geral até 10 a 20 vezes acima do normal. Essa elevação ocorre quase imediatamente (em algumas horas), mas a concentração da amilase geralmente volta ao normal nas primeiras 48 a 72 h, mesmo que os sinais e sintomas persistam. A sensibilidade da amilase sérica como indicador de pancreatite aguda foi estimada entre 70 e 95% e isso significa que 5 a 30% dos pacientes com essa doença têm elevações mínimas ou níveis normais de amilase

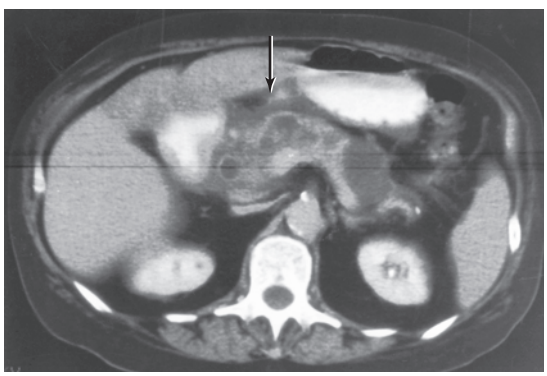


***Fig. 15.5*** TC da pancreatite aguda. As anormalidades incluem aumento e edema do pâncreas com alterações inflamatórias e acumulação de líquidos peripancreáticos (seta). (Cortesia de Henry I. Goldberg.)

sérica. A especificidade desse exame é significativamente menor. A elevação da amilase sérica pode ser encontrada em vários outros distúrbios.

A concentração sérica da amilase reflete o estado de equilíbrio entre as taxas de liberação e eliminação dessa enzima do sangue. A hiperamilasemia pode ser causada por elevação da taxa de liberação ou redução da depuração metabólica da amilase presente na circulação. O pâncreas e as glândulas salivares têm concentrações muito maiores de amilase do que quaisquer outros órgãos e provavelmente contribuem com quase toda a atividade sérica dessa enzima nos indivíduos normais. Hoje, a amilase de origem pancreática pode ser diferenciada da enzima salivar por várias técnicas. A hiperamilasemia pancreática ocorre com lesões do pâncreas, que podem ser brandas (cateterização do ducto pancreático) ou graves (pancreatite). Além disso, as lesões da parede intestinal (infarto ou perfuração) causam hiperamilasemia pancreática em conseqüência do aumento da absorção dessa enzima no lúmen intestinal. A hiperamilasemia salivar é detectada nas doenças das glândulas salivares como a parotidite da caxumba, mas também (inexplicavelmente) em inúmeros distúrbios diferentes, como alcoolismo crônico, estados pós-operatórios (principalmente depois da cirurgia de *bypass* arterial coronariano), acidose láctica, anorexia nervosa ou bulimia e algumas neoplasias malignas. A hiperamilasemia também pode ser causada pela redução da depuração metabólica da enzima, em virtude da insuficiência renal ou da macroamilasemia (um distúrbio no qual a amilase sérica tem peso molecular anormalmente alto).

Os pacientes com elevações extremas da amilase sérica (mais de 3 vezes acima do limite superior normal) geralmente têm pancreatite aguda. Os indivíduos com elevações mais brandas da amilase sérica freqüentemente apresentam outros distúrbios.

A determinação da atividade da lipase sérica geralmente facilita o diagnóstico. Na pancreatite aguda, o nível da lipase sérica aumenta, em geral cerca de 72 h depois do início dos sintomas. A determinação da lipase sérica pode ser um exame diagnóstico mais esclarecedor do que a amilase sérica, tendo em vista que a dosagem é fácil de realizar, pode ser mais sensível do que a amilase sérica (85% *versus* 79%), é mais específica para pancreatite aguda e volta ao normal mais lentamente do que a concentração da amilase.

## F. Coagulopatia

A liberação e a expressão dos fatores teciduais durante a proteólise pode ativar a cascata da coagulação plasmática e causar coagulação intravascular disseminada (CID). Em outros casos, a hipercoagulabilidade sanguínea parece ser causada pelas concentrações elevadas de vários fatores da coagulação, inclusive fator VIII, fibrinogênio e talvez o fator V. Os pacientes afetados clinicamente podem ter manchas hemorrágicas (púrpura) nos tecidos subcutâneos ao redor do umbigo (sinal de Cullen) ou nos flancos (sinal de Grey Turner). As veias esplênica e porta estão em contato direto com o pâncreas e, por essa razão, podem ser envolvidas pelo processo inflamatório. A trombose da veia esplênica ocorre em cerca de 11% e a trombose da veia porta em cerca de 2% dos casos. A maioria dos trombos é assintomática, mas depois pode haver sangramento varicoso agudo em uma porcentagem pequena dos pacientes.

## G. Complicações Pleuropulmonares

As complicações pleuropulmonares da pancreatite aguda são derrames pleurais, edema pulmonar e insuficiência respiratória (síndrome da angústia respiratória do adulto [SARA]). Em muitos casos, a pancreatite aguda acompanha-se de um pequeno derrame pleural (geralmente à esquerda). Esse derrame pode ser secundário a um efeito direto do pâncreas inflamado e edemaciado na pleura adjacente ao diafragma, ou à passagem do líquido pancreático do retroperitônio para a cavidade pleural por meio de comunicações anormais no diafragma. Nos casos típicos, o derrame pleural é um exsudato com concentrações altas de proteínas, desidrogenase láctica e amilase. O derrame pode contribuir para as atelectasias segmentares dos lobos inferiores, que provocam desproporções entre ventilação-perfusão e hipoxia. O edema pulmonar pode ocorrer e tem sido atribuído aos efeitos das enzimas proteolíticas ativadas circulantes nos capilares pulmonares, causando a transudação do líquido para dentro dos alvéolos. A complicação pulmonar mais temível é o desenvolvimento da SARA. Isso ocorre mais comumente entre 3 a 7 dias depois do início da pancreatite hemorrágica e parece estar relacionada com a hipotensão e a lesão das células endoteliais e epiteliais, assim como com a produção de IL-1 e TNF-$\alpha$ dentro do parênquima pulmonar.

## H. Icterícia

A icterícia (hiperbilirrubinemia) e a bilirrubinúria ocorrem em cerca de 20% dos pacientes com pancreatite aguda. Sem dúvida, vários fatores contribuem para isso. A vesícula biliar situada sob o pâncreas inflamado pode causar obstrução transitória do ducto biliar comum. A obstrução parcial desse ducto também pode ser causada pelo edema da cabeça do pâncreas. Em outros casos, a icterícia mais grave e persistente pode ser atribuída à compressão do ducto biliar comum por **pseudocistos** inflamatórios, que são cavidades sem revestimento epitelial contendo plasma, sangue, pus e suco pancreático (ver adiante).

## I. Hipocalcemia

Nos casos graves da pancreatite aguda, o nível sérico do $Ca^{2+}$ pode diminuir repentinamente, algumas vezes a níveis suficientemente baixos para causar tetania. Essa condição é um estado de irritabilidade neuromuscular evidenciada clinicamente pelos sinais de Chvostek e Trousseau positivos. O sinal de Chvostek é o espasmo facial unilateral provocado pela percussão suave do nervo facial; o sinal de Trousseau é o espasmo unilateral do carpo causado pela compressão do braço com um torniquete ou manguito de pressão arterial (ver Fig. 17.17). Na maioria dos casos, a hipocalcemia ocorre entre o 3º e 10º dias da doença. Vários fatores contribuem para a redução do $Ca^{2+}$ sérico. A lipólise da gordura peripancreática, retroperitonial e mesentérica libera ácidos graxos livres, que se combinam com o $Ca^{2+}$ e formam sabões. Com a redução rápida subseqüente do cálcio sérico, as glândulas paratireóides não conseguem responder a contento e rapidamente para compensar a hipocalcemia. Se houver hipomagnesemia associada, a hipocalcemia pode ser grave e refratária, porque as concentrações séricas normais de magnésio são necessárias à função normal das paratireóides. A hipocalcemia grave evidencia-se clinicamente por tetania, estupor, convulsões, coma e até mesmo morte por laringospasmo.

## J. Acidose

A acidose metabólica é detectada em muitos pacientes com pancreatite aguda grave. A acidose é predominantemente láctica e resulta da hipotensão e do choque. Entretanto, nos pacientes com necrose pancreática extensiva e hemorragia, pode

haver destruição ou disfunção das ilhotas pancreáticas e produção insuficiente de insulina com cetoacidose diabética aguda.

### K. Hiperpotassemia e Hipopotassemia

A fase inicial da pancreatite aguda, marcada pela inflamação aguda e necrose dos tecidos, geralmente está associada à liberação de grandes quantidades de $K^+$ na circulação. Em combinação com a hipovolemia e a acidose, essa liberação aumentada geralmente causa hiperpotassemia. Mais tarde, depois da reposição de líquidos e da correção da acidose, o nível sérico do $K^+$ pode diminuir a valores perigosamente baixos.

### L. Hiperlipidemia

As crises agudas de pancreatite, principalmente quando são causadas pelo uso abusivo de álcool, comumente são acompanhadas de hiperlipidemia acentuada. O mecanismo parece estar relacionado com as reduções da liberação e da atividade da lipase lipoprotéica plasmática e endotelial.

### M. Hiperglicemia

A hiperglicemia ocorre em cerca de 25% dos pacientes e a glicosúria transitória em cerca de 10% dos casos. Essa alteração parece estar relacionada com a redução da secreção de insulina pelas células das ilhotas pancreáticas, agravada pelos níveis altos de catecolaminas e glicocorticóides liberados na circulação pelas glândulas supra-renais.

### N. Fleimão, Abscesso, Pseudocistos e Ascite Pancreáticos

**Fleimão** pancreático é uma massa sólida de tecidos pancreáticos inflamados demonstrados pela TC ou RM, que em geral regride espontaneamente (Quadro 15.3).

Cerca de 10 a 20% dos pacientes com pancreatite aguda desenvolvem **necrose pancreática**, que está associada à taxa de mortalidade de 15 a 20%. A TC contrastada dinâmica, principalmente quando realizada nas primeiras 24 a 48 h de internação, pode ajudar a avaliar a extensão da necrose.

A **necrose pancreática infectada** e o **abscesso pancreático** ocorrem quando há infecção bacteriana dos tecidos necrosados do pâncreas inflamado ou ao seu redor. Nos casos típicos, essas infecções são diagnosticadas pela aspiração pancreática por agulha orientada pela TC. O abscesso é definido pela existência de uma ou mais coleções localizadas de pus. A necrose infectada ocorre em média 1 a 2 semanas depois do início da doença, enquanto o abscesso desenvolve-se em 5 a 6 semanas, ou mais, depois da apresentação clínica. Essas lesões sépticas são complicações graves e potencialmente fatais da pancreatite aguda. A necrose pancreática infectada está associada à mortalidade entre 20 e 50%, mas os abscessos causam taxas de mortalidade relativamente baixas, desde que sejam tratados adequadamente por cateter percutâneo ou drenagem cirúrgica aberta e antibióticos.

A **coleção aguda de líquidos pancreáticos** é uma acumulação de secreções pancreáticas ricas em enzimas, que se forma 48 h depois do início dos sintomas, está localizada no pâncreas ou ao seu redor e não apresenta paredes bem-definidas de tecido de granulação ou fibrose. Essas lesões ocorrem em 30 a 50% dos pacientes com pancreatite aguda e, em geral, são descritas erroneamente como pseudocistos. A maioria regride e apenas 10 a 15% evoluem para pseudocistos com suas complicações associadas.

Os **pseudocistos agudos** são assim denominados porque formam cavidades sem revestimento epitelial contendo plasma, sangue, pus e suco pancreático, que estão presentes há pelo menos 4 semanas ou mais. Em geral, essas lesões desenvolvem-se depois da recuperação de um episódio agudo e resultam da destruição do parênquima e da obstrução dos ductos pancreáticos. Alguns ácidos continuam a secretar suco pancreático, mas como ele não consegue drenar normalmente, há acumulação das secreções em uma área de tecidos necrosados, formando o pseudocisto bem delimitado (Fig. 15.6). À medida que aumenta o volume de suco pancreático secretado, o pseudocisto pode crescer progressivamente e comprimir as estruturas adjacentes, como veia porta (com hipertensão portal secundária), ducto biliar comum (icterícia ou colangite) ou intestino (obstrução do trato de saída do estômago ou do intestino delgado). Em casos menos comuns, o pseudocisto perfura a parede intestinal e rompe-se no lúmen do órgão, causando hemorragia GI.

A **ascite pancreática** ocorre quando se forma uma comunicação direta entre um pseudocisto pancreático e a cavidade peritonial. Tendo em vista sua origem, não é surpreendente que o líquido ascítico seja semelhante ao suco pancreático, geralmente um exsudato com níveis altos de proteínas e concentrações extremamente elevadas de amilase. A ascite pancreática também pode ser causada por uma fístula entre o ducto pancreático e a cavidade peritonial. Se não for tratada, a ascite pancreática volumosa pode causar derrames pleurais, necrose da gordura subcutânea ou síndrome do compartimento abdominal com elevação aguda e rápida da pressão intra-abdominal, causando isquemia intestinal seguida de disfunções de vários outros órgãos.

As **fístulas pancreáticas** causadas pela ruptura do ducto pancreático devem ser consideradas nos pacientes que desenvolvem ascite pancreática ou derrames pleurais. As fístulas podem ser internas (entre as cavidades pleural ou pericárdica e o cólon, o intestino delgado ou as vias biliares) ou externas (com drenagem para a pele).

Para facilitar o entendimento, as complicações da pancreatite aguda estão relacionadas no Quadro 15.3.

## Evolução e prognóstico

A maioria dos pacientes com pancreatite aguda recupera-se por completo com o tratamento clínico de suporte. Em seguida, o pâncreas regenera-se e volta ao normal, exceto por algumas áreas residuais de fibrose. O diabetes melito quase nunca ocorre depois de um único episódio de pancreatite. Contudo, em alguns casos, o paciente desenvolve um ou mais pseudocistos pancreáticos nas semanas ou nos meses subseqüentes à recuperação.

A evolução inicial da pancreatite alcoólica caracteriza-se por exacerbações agudas recidivantes, enquanto as fases tardias evidenciam-se por insuficiência pancreática progressiva. Entretanto, entre os pacientes com pancreatite alcoólica aguda recidivante, podem ser diferenciados dois grupos com prognósticos diferentes. Cerca de 75% desses casos progridem para pancreatite crônica avançada, geralmente com calcificação do pâncreas e insuficiência pancreática. Os demais casos não progridem e não desenvolvem dilatação dos ductos pancreáticos. Os fatores responsáveis pela progressão ainda não foram esclarecidos.

A gravidade da pancreatite aguda pode ser estimada por vários métodos: avaliação clínica, exames bioquímicos, análise do lavado peritonial, TC e critérios prognósticos (Quadro 15.4).

Alguns estudos demonstraram que os previsores importantes da mortalidade são: (1) falência de mais de um órgão

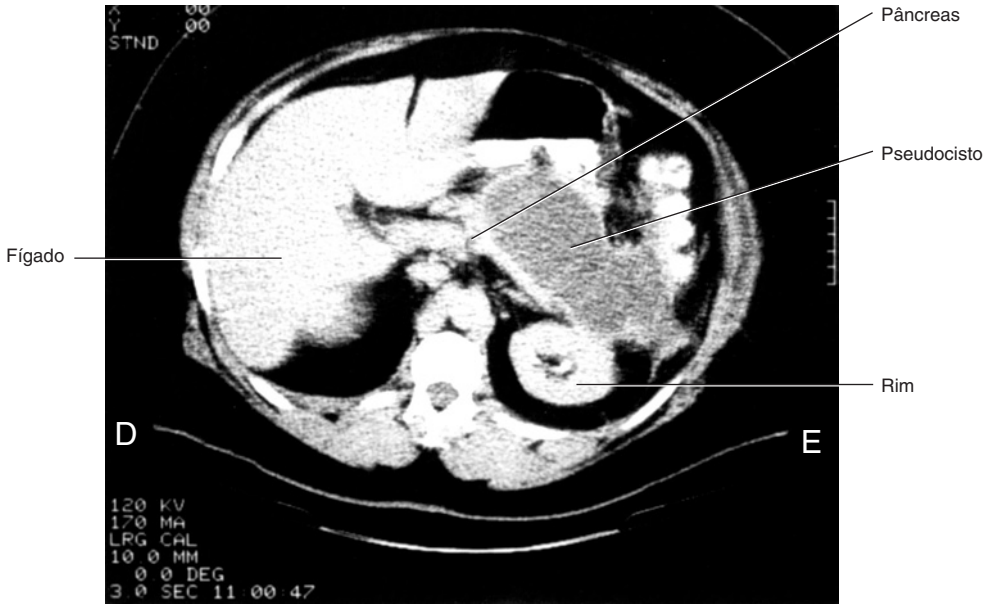



***Fig. 15.6*** **TC de um pseudocisto pancreático.** (Reproduzido, com autorização, de Way LW [editor]: *Current Surgical Diagnosis & Treatment*, 10ª ed. Publicado originalmente pela Appleton & Lange. Copyright © 1994, The McGraw-Hill Companies, Inc.)

na fase inicial da pancreatite aguda; e (2) necrose pancreática associada ao desenvolvimento subseqüente de falência de múltiplos órgãos. A falência de órgãos, conforme foi definida em 1992 pelos critérios do Simpósio de Atlanta, inclui os seguintes parâmetros: choque com pressão arterial sistólica < 90 mmHg; insuficiência respiratória com $PaO_2$ < 60 mmHg; insuficiência renal com creatinina sérica > 2 mg/dℓ depois da reposição de líquidos; e sangramento GI com volume > 500 mℓ de sangue perdidos em um período de 24 h. A falência de múltiplos órgãos é definida por uma síndrome de insuficiência progressiva e potencialmente reversível de dois ou mais sistemas orgânicos localizados a distância do fator desencadeante inicial. O prognóstico do paciente está diretamente relacionado com o número de órgãos em falência. Os sistemas afetados mais comumente são pulmões, rins, sistema cardiovascular, SNC e coagulação.

Cerca de 20% dos pacientes desenvolvem um episódio grave ou fatal. A pancreatite aguda grave é uma doença sistêmica com duas fases bem demarcadas. A primeira fase é a SRIS causada pelos efeitos sistêmicos dos mediadores inflamatórios, conforme descritos antes, que podem levar à falência de múltiplos órgãos nas primeiras 72 h. A segunda fase é a descompensação descontrolada, que inclui a progressão para complicações pancreáticas e intra-abdominais, algumas vezes seguidas de falência irreversível de múltiplos órgãos e morte. O tratamento apropriado da pancreatite grave depende da detecção dos pacientes sob grande risco, do controle rigoroso das causas detectáveis (p. ex., intervenção de emergência por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica [CPRE] e esfincterotomia nos pacientes com pancreatite por cálculos biliares), da reversão da SRIS (p. ex., administração de lexipafanto) e da profilaxia e tratamento das complicações (p. ex., drenagem e antibióticos para pacientes com abscessos).

A taxa de mortalidade global da pancreatite aguda varia de 5 a 10%, mas aumenta para 35% ou mais nos casos complicados. As mortes geralmente são causadas por choque hemorrágico, CID, SARA ou sepse.

### AUTO-AVALIAÇÃO

5. *Quais são os sinais e sintomas iniciais da pancreatite aguda?*
6. *Quais são as causas mais comuns da pancreatite aguda?*
7. *Quais são os fármacos associados mais comumente à pancreatite?*
8. *Qual é o mecanismo fisiopatológico da pancreatite hemorrágica?*
9. *Quais são as complicações da pancreatite grave?*
10. *Quais são os mecanismos fisiopatológicos de cada uma das complicações da pancreatite grave?*

## PANCREATITE CRÔNICA

### Apresentações clínicas

A pancreatite crônica é um distúrbio recidivante que causa dor abdominal grave, insuficiência pancreática exócrina e endócrina, anormalidades graves dos ductos pancreáticos e calcificações do pâncreas. A prevalência dessa doença é de cerca de 30 por 100.000 habitantes, enquanto a incidência anual é menor que 10 casos por 100.000. Na pancreatite crônica, há inflamação prolongada do parênquima, resultando na destruição progressiva dos ácinos, estenose e dilatação dos dúctulos e fibrose da glândula. Por fim, as funções exócrinas do pâncreas são perdidas (ver Insuficiência pancreática, adiante) e, em alguns casos, também suas funções endócrinas (Cap. 18).

***Quadro 15.4*** Sinais prognósticos adversos da pancreatite aguda

**I. Critérios da gravidade da pancreatite aguda, segundo Ranson[1]**

Critérios presentes por ocasião do diagnóstico ou da internação
- Idade > 55 anos
- Leucometria > 16.000/μℓ
- Glicemia > 200 mg/dℓ
- LDH sérica > 350 UI/ℓ
- AST > 250 UI/ℓ

Critérios detectados nas primeiras 48 h
- Queda de 10% no hematócrito
- Aumento da uréia > 5 mg/dℓ
- Cálcio sérico, < 8 mg/dℓ
- $PO_2$ arterial < 60 mmHg
- Déficit de bases > 4 mEq/ℓ
- Volume estimado do seqüestro líquido > 6 ℓ

As taxas de mortalidade correlacionam-se com o número de critérios presentes

| Número de critérios | Taxa de mortalidade |
|---|---|
| 0 a 2 | 1% |
| 3 a 4 | 16% |
| 5 a 6 | 40% |
| 7 a 8 | 100% |

**II. Índice da gravidade baseado na TC[2]**

A. Grau de Balthazar e Ranson à TC (baseado no aspecto da TC não-contrastada)
- 0 – Pâncreas normal
- 1 – Crescimento focal ou difuso
- 2 – Anormalidades glandulares com discreto crescimento peripancreático
- 3 – Coleção de líquidos em um único local
- 4 – ≥ 2 coleções líquidas ou gás no pâncreas, ou inflamação circundante

B. Índice da gravidade à TC (baseado na perfusão dinâmica [0 a 10])

| Grau à TC | + | Necrose | = Escore total |
|---|---|---|---|
| 0 | | Ausente | = 0 |
| 1 | | Cerca de 33% | = 2 |
| 2 | | 50% | = 4 |
| 3 | | > 50% | = 6 |
| 4 | | | |

**III. Outros prognósticos desfavoráveis da pancreatite aguda[3]**

A. Dados objetivos
1. Critérios de Ranson > 3
2. Escore APACHE > 8
3. Hemoconcentração com hematócrito > 48%
4. Índice de gravidade à TC > 6

B. Falência de órgão

C. Complicações locais
1. Necrose
2. Abscesso
3. Pseudocisto

[1]Modificado de Way LW (editor): *Current Surgical Diagnosis & Treatment,* 10ª ed. Publicado originalmente pela Appleton & Lange. Copyright © 1994, The McGraw-Hill Companies, Inc.
[2]Modificado de Balthazar EJ, *et al.*: Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990;174:331.
[3]Modificado segundo Law NM, Freeman ML: Emergency complications of acute and chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 2003;32:1169.

## Etiologia

No passado, acreditava-se que a pancreatite crônica resultasse simplesmente dos episódios repetidos de pancreatite aguda. Entretanto, existem algumas evidências de que as pancreatites aguda e crônica sejam condições patológicas diferentes. Os pacientes que desenvolvem pancreatite aguda são em média 13 anos mais jovens do que os indivíduos que se apresentam com pancreatite calcificada crônica. Além disso, essas duas doenças foram atribuídas a etiologias diferentes. Por fim, na pancreatite aguda, o pâncreas estava normal antes do episódio agudo e as alterações patológicas são totalmente reversíveis se o paciente sobreviver, enquanto na pancreatite crônica a glândula estava anormal antes do episódio e as alterações patológicas são irreversíveis.

A causa principal da pancreatite crônica é o alcoolismo crônico, que é responsável por cerca de 70 a 80% dos casos. Os demais casos são atribuídos às diversas causas relacionadas no Quadro 15.5. Em 1788, Cawley relatou pela primeira vez a associação entre alcoolismo e pancreatite crônica, ao descrever um "homem jovem solteiro" com diabetes e emagrecimento. À necropsia, esse paciente estava "cheio de cálculos". Os pacientes com pancreatite crônica resultante do uso abusivo de álcool geralmente têm história longa (6 a 12 anos) de consumo intenso de álcool (150 a 175 g/dia) antes do início da doença. Nos alcoólicos, as deficiências de zinco e selênio podem inibir a eliminação dos radicais livres do oxigênio.

A obstrução prolongada do ducto pancreático também pode causar pancreatite crônica. Essa obstrução pode ser atribuída a um tumor periampular, à estenose papilar, a um cisto, à retração fibrótica ou estenose, ou a um traumatismo. O pâncreas bífido pode causar pancreatite crônica secundária à obstrução da papila menor. A pancreatite crônica tropical é uma forma juvenil de pancreatite não-alcoólica calcificada crônica. Essa doença parece ser causada pelas deficiências de proteínas ou micronutrientes, que podem diminuir a eliminação dos radicais livres, ou pela ingestão de uma substância tóxica (p. ex., cianogênios da raiz da mandioca). Os cianogênios são conhecidos por sua capacidade de inibir várias enzimas antioxidantes. Por essa razão, a ingestão da mandioca pode estimular a formação desimpedida de radicais livres com seus efeitos tóxicos. A hipercalcemia crônica pode causar pancreatite. Por exemplo, 10 a 15% dos pacientes com hiperparatireoidismo desenvolvem pancreatite. A precipitação do cálcio dentro dos ductos e a estimulação da secreção das enzimas pancreáticas parecem ser mecanismos patogenéticos importantes. Em alguns casos de pancreatite crônica com manifestações da síndrome de Sjögren, pode haver um mecanismo auto-imune. A pancreatite hereditária crônica, que se caracteriza por episódios recidivantes de dor abdominal iniciados nos primeiros anos da infância, representa cerca de 1% dos casos. Essa doença é transmitida como traço autossômico dominante com penetrância parcial (cerca

***Quadro 15.5*** Causas da pancreatite crônica

| |
|---|
| Uso abusivo de álcool |
| Obstrução ductal (p. ex., cálculos biliares) |
| Pâncreas bífido[1] |
| Tropical (desnutrição, toxina) |
| Hipercalcemia (p. ex., hiperparatireoidismo) |
| Hiperlipidemia |
| Fármacos |
| Traumática |
| Auto-imune |
| Hereditária |
| Fibrose cística (mucoviscidose) |
| Idiopática |

[1]Variação anatômica na qual a cabeça e o corpo do pâncreas funcionam como glândulas separadas.

de 80%). A pancreatite crônica hereditária também foi associada às mutações do gene do tripsinogênio catiônico *PRSS1* ou do gene *SPINK1/PSTI* (que já foram discutidas anteriormente). Alguns casos são atribuídos à fibrose cística (mucoviscidose; ver adiante).

Em alguns casos, não é possível detectar qualquer causa subjacente. A incidência da pancreatite crônica tem aumentado por motivos desconhecidos.

## Patologia

Como já foi salientado, na pancreatite aguda a necrose da gordura peripancreática e intrapancreática é o achado patológico principal. Na fase de regressão da pancreatite aguda, há organização da necrose gordurosa com fibrose perilobular inicial ou formação de pseudocistos pancreáticos. Entretanto, se a pancreatite aguda for grave e envolver os depósitos de gordura intrapancreáticos, a doença pode evoluir para pancreatite crônica.

Na fase inicial da pancreatite crônica, os pseudocistos estão presentes na metade dos casos (52%) e há acentuação focal da fibrose perilobular e, em menor grau, também do tipo intralobular. Embora as fibroses intralobular e perilobular do pâncreas sejam marcas características da pancreatite alcoólica, isso também é comum nos pacientes com dependência e uso abusivo de álcool, embora sem história de pancreatite. Fibrose grave, distorções dos ductos e presença de cálculos intraductais são as anormalidades principais da pancreatite crônica avançada. Os pseudocistos são menos comuns (36%). Os linfócitos T CD4 e CD8 são os subtipos predominantes nos infiltrados inflamatórios da pancreatite crônica.

Desse modo, sob o ponto de vista patológico, a pancreatite crônica caracteriza-se por retrações fibróticas e contração do pâncreas resultantes da fibrose e da atrofia dos ácinos e da estenose e dilatação dos dúctulos. Ao exame macroscópico, esse processo geralmente acomete toda a glândula, mas é localizado em cerca de 33% dos casos, nos quais afeta mais comumente a cabeça e o corpo da glândula. Os dúctulos e os ductos geralmente estão preenchidos por secreções espessadas ou cálculos. Cerca de 36 a 87% dos pacientes com pancreatite crônica têm cálculos nos ductos pancreáticos. A glândula pode estar rígida como pedra, em conseqüência da esclerose e da calcificação difusas, mas a biopsia pode ser necessária para diferenciar a pancreatite crônica do carcinoma pancreático (ver Carcinoma do pâncreas, adiante). Ao exame microscópico, há destruição dos ácinos, dilatação dos dúctulos, fibrose acentuada e infiltrado linfocítico. Em geral, as ilhotas de Langerhans estão bem preservadas.

## Patogenia

O Quadro 15.6 demonstra uma classificação da pancreatite com base em sua patogenia, enquanto o Quadro 15.7 relaciona os mecanismos patogenéticos sugeridos para explicar a pancreatite crônica.

No caso da pancreatite litogênica crônica, vários mecanismos patogenéticos diferentes foram propostos. Uma teoria sustenta que a **hipersecreção de proteína acinar (tripsinogênio)** seja o evento desencadeante inicial (Fig. 15.7A). Exames ultra-estruturais dos tecidos do pâncreas exócrino dos pacientes com pancreatite crônica detectaram sinais de hipersecreção protéica, inclusive o diâmetro maior das células, dos núcleos e dos nucléolos; comprimento mais longo do retículo endoplasmático; quantidades aumentadas de vacúolos de condensação; e contagens reduzidas de grânulos de zimogênio. A hipersecreção protéica ocorre sem aumentos das secreções de líquidos ou de bicarbonato pelas células ductais. Ao mesmo tempo, há um aumento da relação entre hidrolases lisossômicas (catepsina B) e hidrolases digestivas (tripsinogênio), resultando na ativação do tripsinogênio. Em seguida, a precipitação da proteína dentro dos ductos para formar tampões parece ocorrer da seguinte forma: as **litostatinas** (antes conhecidas como proteínas dos cálculos pancreáticos, ou **PSP**) são peptídios secretados no suco pancreático e que, normalmente, inibem a formação dos tampões protéicos e a agregação dos cristais de carbonato de cálcio para formar cálculos. A secreção das litostatinas pelas células acinares é deprimida pelo álcool. Além disso, quando é hidrolisada pela tripsina e pela catepsina B, forma-se a litostatina H2/PSP-S1. Esse peptídio insolúvel polimeriza-se em fibrilas, que formam a matriz dos tampões protéicos. Ao mesmo tempo, há secreção excessiva de cálcio no suco pancreático. A hipersecreção de cálcio

***Quadro 15.6*** Classificação patogenética das pancreatites[1]

| Classe patogenética | Subclassificação | Aspectos patológicos |
|---|---|---|
| Pancreatite aguda | Pancreatite branda<br>Pancreatite grave (necrosante) | Necrose gordurosa<br>Necrose de coagulação<br>Necrose hemorrágica |
| Pancreatite crônica | Pancreatite litogênica<br>Pancreatite obstrutiva<br>Pancreatite inflamatória<br>Fibrose pancreática | Tampões protéicos, cálculos<br>Obstrução do ducto pancreático principal<br>Infiltrado de células mononucleares<br>Necrose das células acinares<br>Fibrose perilobular difusa |

[1]Modificado, com autorização, de Sarles H, *et al.*: Pathogenesis of chronic pancreatitis. Gut 1990;31:629; Sidhu SS, Tandon RK: The pathogenesis of chronic pancreatitis. Postgrad Med J 1995;71:67.

***Quadro 15.7*** Mecanismos patogenéticos propostos para explicar a pancreatite crônica[1]

**Mecanismos relacionados com o "ducto principal"**
- Refluxo pancreático-biliar
- Obstrução do esfíncter de Oddi ou hipersecreção
- Aumento da permeabilidade dos ductos

**Mecanismos relacionados com os "ductos secundários"**
- Aumento da viscosidade ou hipersecreção de proteínas
- Aumento da lactoferrina
- Diminuição das litostatinas (proteína do cálculo pancreático)

**Mecanismos relacionados com as células acinares**
- Metabólitos tóxicos
- Lesão desimpedida causada pelos radicais livres
- Hiperestimulação dos leucócitos
- Hiperatividade dos lisossomos
- Hiperatividade colinérgica
- Circulação anormal das proteínas
- Fibrose induzida pelas células estreladas
- Seqüência necrose-fibrose

[1]Modificado, com autorização, de Pitchumoni CS: Pathogenesis of alcohol-induced chronic pancreatitis: Facts, perceptions and misperceptions. Surg Clin North Am 2001;81:379.

é desencadeada primeiramente por estímulos neurais (colinérgicos mediados pelo nervo vago) ou hormonais. Em seguida, à medida que a lâmina basal do ducto pancreático é erodida pelo contato com os tampões protéicos, há transudação da proteína sérica e do cálcio para dentro do suco pancreático. A combinação da formação de tampões protéicos no suco pancreático espesso, viscoso, hiperprotéico e supersaturado com o carbonato de cálcio resulta no desenvolvimento dos **cálculos** (Fig. 15.7B). A deficiência de litostatinas pode não ser explicada, mas pode ser hereditária ou adquirida. O alcoolismo e a desnutrição crônicos são causas adquiridas de deficiência desses peptídios. Os níveis baixos de outros fatores que inibem a nucleação (p. ex., o inibidor da tripsina local e o citrato) no suco pancreático favorecem ainda mais a formação dos tampões e dos cálculos pancreáticos. O nível da lactoferrina, uma macromolécula protéica contendo ferro, está aumentado nas secreções pancreáticas dos pacientes alcoólicos com pancreatite. A lactoferrina pode causar a agregação das proteínas acidofílicas grandes como a albumina e, dessa forma, pode ser parcialmente responsável pela formação dos tampões protéicos. Do mesmo modo, a GP2 (uma proteína ancorada ao glicosilfosfatidilinositol) poderia desempenhar um papel importante na formação dos tampões protéicos. A GP2 é liberada na superfície apical das células acinares dentro dos ductos pancreáticos em concentrações relativamente altas. A GP2 forma agregados em pH < 7,0 e o suco pancreático dos pacientes

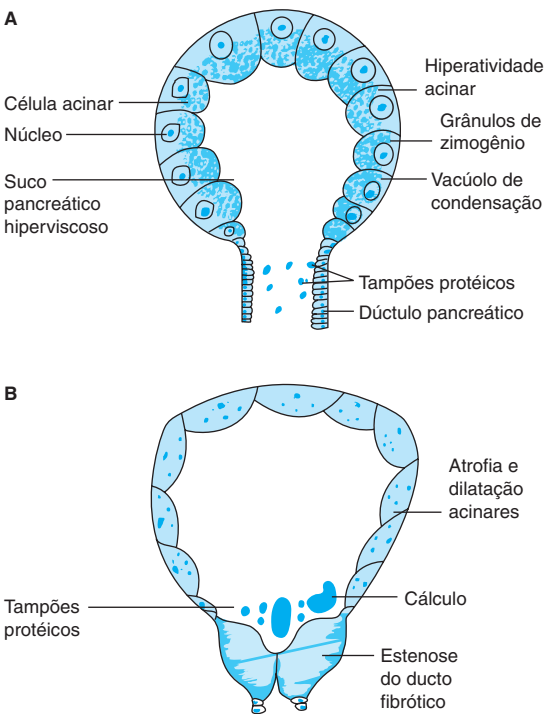



***Fig. 15.7*** Modelo patogenético proposto para explicar a pancreatite crônica, enfatizando a hipersecreção de proteína acinar. **A**: na fase inicial da pancreatite crônica, há hiperatividade das células acinares e secreção de suco pancreático hiperviscoso com desequilíbrio entre os fatores que promovem e inibem a formação dos cálculos pancreáticos, resultando na formação dos tampões protéicos. **B**: na fase avançada da pancreatite crônica, há atrofia das células acinares, estenoses e dilatações dos ductos, e formação de cálculos intraductais. (Reproduzido, com autorização, de Sidhu SS, Tandon RK: The pathogenesis of chronic pancreatitis. Postgrad Med J 1995;71:67.)

com pancreatite crônica geralmente está dentro dessa faixa. Por fim, os cálculos estimulam a formação de estenoses fibróticas e dilatações dos ductos pancreáticos, e a atrofia das células acinares e do parênquima distal aos ductos obstruídos nos estágios avançados da pancreatite crônica.

Outra teoria sugere uma **seqüência de necrose-fibrose**, na qual a necrose focal que ocorre durante os episódios repetidos de pancreatite aguda induziria retrações e fibrose, resultando na pancreatite litogênica crônica (Fig. 15.8A). Nesse contexto, a lesão vascular da pancreatite crônica causa anoxia celular, necrose, inflamação crônica e depois fibrose. A necrose das gorduras periacinares e periductais causa predominantemente fibrose periductal, que obstrui parcialmente os ductos interlobulares. Em seguida, a estase dentro dos dúctulos leva à formação de tampões protéicos e cálculos no suco pancreático (Fig. 15.8B). Mais tarde, a obstrução total dos ductos pelos cálculos causa necrose das células acinares, inflamação e fibrose (Fig. 15.8C). O fator beta transformador do crescimento (TGF-β) parece ser um dos mediadores da síntese do colágeno depois da lesão pancreática.

O **estresse oxidativo** também pode ser responsável pela pancreatite crônica. De acordo com essa teoria, a ativação inadequada das enzimas do citocromo P450 pancreático (p. ex., pelo álcool) resultaria na peroxidação lipídica causada pelos níveis excessivos dos radicais livres de oxigênio. A deposição lipídica resultante no citoplasma basal das células acinares parece desencadear a fibrose. O estresse oxidativo e a oxidação da membrana lipídica geram um processo inflamatório, talvez mediado pelas quimiocinas que atraem células mononucleares.

Nos casos de pancreatite crônica resultante da **obstrução dos ductos pancreáticos**, o processo obstrutivo precede ao desenvolvimento da pancreatite. A patogenia provavelmente envolve níveis altos de pressão nos ductos pancreáticos, que causam isquemia, necrose e inflamação das células acinares. Entretanto, o epitélio dos ductos é preservado. Os tampões protéicos calcificados e os cálculos são menos comuns nesses casos. Muitos pacientes com pancreatite crônica idiopática também têm hipertensão ductal.

As mutações do gene do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*), que está localizado no cromossomo 7q32, são mais comuns do que se esperaria entre os pacientes com pancreatite crônica, principalmente nos casos de pancreatite crônica idiopática. Essa observação sugere a possibilidade de que as mutações do *CFTR* possam aumentar o risco de pancreatite depois da exposição ao álcool ou a alguns fármacos. Nos pacientes com pancreatite crônica e fibrose cística, a mutação do gene *CFTR* causa anormalidades funcionais do CFTR, o canal de cloreto localizado na superfície luminar das células do ducto pancreático, que está diretamente envolvido na secreção do bicarbonato. As mutações significativas dos dois alelos resultam na perda da função do *CFTR* e na incapacidade de hidratar o muco, resultando nas secreções espessas e na obstrução dos ductos. Como a função pancreática pode ser mantida com apenas 1% da função normal do *CFTR*, somente as mutações graves deste gene resultam em níveis baixos ou indetectáveis da proteína funcionante e causam pancreatite crônica e insuficiência pancreática.

Por fim, a pancreatite inflamatória crônica é causada em alguns casos por um mecanismo **auto-imune**. As manifestações clínicas associadas podem ser sialoadenite bilateral, colestase intra-hepática e síndrome nefrótica. Os níveis altos das imunoglobulinas séricas são característicos. Além disso, o fato de que as diferentes formas etiológicas da pancreatite crônica causam

manifestações histológicas semelhantes e reações comparáveis das células inflamatórias sugere que a doença, qualquer que seja sua causa, chegue a um denominador imunológico comum, depois do qual a lesão parece progredir como uma única entidade diferenciada.

## Fisiopatologia

Na pancreatite crônica, a má digestão é causada por vários fatores. A inflamação crônica e a fibrose do pâncreas podem destruir os tecidos exócrinos e provocar dificuldades na liberação das enzimas digestivas no duodeno durante as refeições e nos períodos pós-prandiais. Essa má digestão é agravada pela secreção insuficiente de bicarbonato no duodeno, que resulta na inativação das enzimas e dos ácidos biliares pelo ácido gástrico. O distúrbio da motilidade gástrica e a obstrução mecânica causada pela fibrose da cabeça do pâncreas também podem contribuir para isso. Desse modo, a pancreatite crônica pode causar esteatorréia grave associada à insuficiência pancreática. Há uma correlação direta entre a gravidade das anormalidades histológicas e a disfunção do pâncreas exócrino, conforme avaliada pelo teste da CCK-secretina (ver adiante).

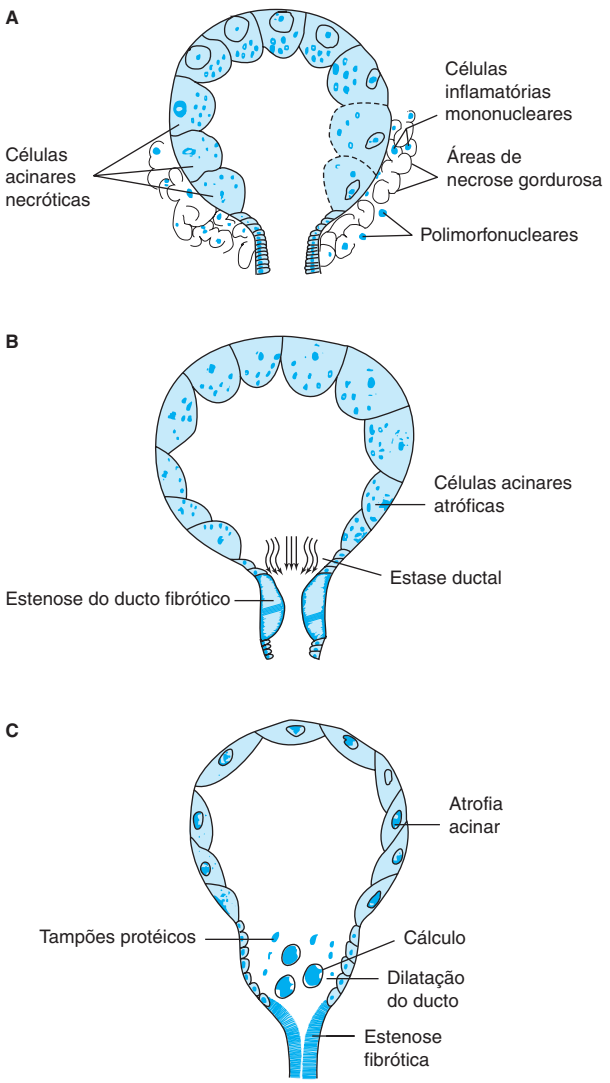



***Fig. 15.8*** Modelo patogenético proposto para explicar a pancreatite crônica, enfatizando a seqüência da pancreatite aguda seguida da evolução crônica. **A:** na pancreatite aguda, há necrose das células acinares e da gordura, e infiltração por células inflamatórias. **B:** mais tarde, há cura e fibrose. **C:** por fim, surgem as alterações da pancreatite crônica, inclusive atrofia das células acinares, formação de tampões protéicos e cálculos e estenoses, bem como dilatações dos ductos. (Reproduzido, com autorização, de Sidhu SS, Tandon RK: The pathogenesis of chronic pancreatitis. Postgrad Med J 1995;71:67.)

Estudos realizados com pacientes portadores de pancreatite crônica não detectaram quaisquer anormalidades nos níveis plasmáticos basais da CCK e do polipeptídio pancreático (PP), mas evidenciaram distúrbios dos ciclos interdigestivos e da liberação pós-prandial desse hormônio e do PP. A pancreatite crônica não parece ter qualquer efeito na motilidade intestinal.

Outros estudos mostraram que, na pancreatite crônica, a excreção fecal dos ácidos biliares era três vezes maior do que a dos indivíduos normais. A má absorção dos ácidos biliares está relacionada com a secreção reduzida de bicarbonato pelo pâncreas; em geral, isto não é detectável até que a secreção esteja profundamente reduzida (< 0,05 mEq/kg/h). Essa má absorção dos ácidos biliares pode ser responsável pela hipocolesterolemia observada nos pacientes com pancreatite crônica.

A perda da função exócrina associada à pancreatite crônica também pode resultar na estimulação exagerada do pâncreas pela CCK.

A resistência hepática à insulina foi demonstrada nos pacientes com pancreatite crônica, talvez como conseqüência da redução dos receptores insulínicos de alta afinidade existentes na membrana dos hepatócitos. Nos ratos, a ligação da insulina melhora depois da administração do polipeptídio pancreático.

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da pancreatite crônica estão relacionadas no Quadro 15.8. O sintoma principal é dor abdominal grave, que pode ser contínua ou intermitente. Em geral, a dor abdominal irradia para a região lombar média ou para a escápula e aumenta depois das refeições. Em alguns casos, a dor é aliviada na posição ereta ou inclinada para frente. A dor parece ser causada pela dilatação do sistema ductal com hipertensão intraductal secundária; inflamação do parênquima, causando isquemia pancreática ou pela atividade enzimática e destruição locais das bainhas perineurais com exposição dos axônios às citocinas liberadas pelas células inflamatórias e, por fim, com fibrose perineural. Os pacientes podem ter episódios repetidos de dor abdominal grave, vômitos e elevação da amilase sérica (pancreatite crônica recidivante). A continuação da ingestão de álcool pode aumentar a freqüência dos episódios dolorosos, pelo menos quando a função pancreática está relativamente preservada; na insuficiência pancreática grave, a ingestão de álcool parece ter menos efeitos na ocorrência da dor abdominal. As determinações da pressão do parênquima pancreático não conseguiram mostrar qualquer correlação com a dor.

***Quadro 15.8*** Manifestações clínicas da pancreatite crônica

| |
|---|
| Dor abdominal |
| Náuseas |
| Vômitos |
| Emagrecimento |
| Má absorção |
| Hiperglicemia, diabetes melito |
| Icterícia |

A tríade clássica da pancreatite crônica tropical consiste em dor abdominal, esteatorréia e diabetes melito, geralmente com necessidade de usar insulina.

Cerca de 10 a 20% dos pacientes têm "pancreatite indolor" evidenciada por diabetes, icterícia, má digestão, má absorção ou esteatorréia. Anorexia e emagrecimento são comuns e estão relacionados com a desnutrição e com a má absorção causada pela insuficiência pancreática.

Entre os achados do exame físico está a hipersensibilidade no epigástrio ou no abdome superior. Febre ou massa palpável sugerem complicações como, por exemplo, abscesso ou pseudocisto.

O diagnóstico da pancreatite crônica baseia-se principalmente em seus sinais e sintomas. Os níveis séricos da amilase e da lipase estão elevados em uma porcentagem pequena dos casos. Nos demais pacientes, os níveis dessas enzimas estão normais ou baixos, provavelmente porque há algum tecido pancreático residual. A demonstração de calcificações pancreáticas nas radiografias simples do abdome sugere esse diagnóstico. Essas calcificações pancreáticas são detectadas em cerca de 30% dos casos. Na verdade, as calcificações são cálculos pancreáticos intraductais compostos de carbonato de cálcio e litostatinas. Em geral, a ultra-sonografia abdominal ou endoscópica demonstra crescimento do pâncreas e dilatação dos ductos e pode evidenciar pseudocistos em até 10% dos casos. A TC pode mostrar calcificações e áreas císticas, que não aparecem nas radiografias simples do abdome ou na ultra-sonografia.

Cerca de 5% dos pacientes desenvolvem pancreatite esclerosante grave com acometimento da cabeça do pâncreas, que causa obstrução dos ductos biliar comum e pancreático. A obstrução também pode ser causada por um pseudocisto localizado na cabeça do pâncreas. A obstrução do ducto biliar comum causa icterícia grave e persistente, semelhante à que é produzida pelo carcinoma pancreático. Os níveis séricos da bilirrubina e da fosfatase alcalina estão elevados.

A CPRE é a melhor modalidade de imageamento para avaliar a gravidade e a extensão das alterações ductais. Os achados desse exame são ductos dilatados, geralmente com áreas adjacentes de estenose (resultando no aspecto de "cadeia de lagos" ou "cordão de pérolas"), ou ductos com calibre normal e desaparecimento dos pequenos ductos adjacentes (aspecto de "árvore de inverno").

A função exócrina do pâncreas é avaliada pelo teste da CCK-secretina. Nesse teste, as determinações do volume do suco pancreático, da secreção de amilase e da concentração do bicarbonato são realizadas no estado basal, 30 min depois da injeção intravenosa de CCK e 60 min depois da administração intravenosa de secretina.

Entre os testes mais simples e menos invasivos estão as dosagens da elastase fecal, o teste da bentiromida ou do pancreolauril e o teste respiratório do colesteril-[$^{14}$C]-octanoato (ver Insuficiência pancreática, adiante).

A incapacidade de secretar suco pancreático causa má absorção de gorduras (esteatorréia) e vitaminas lipossolúveis, com emagrecimento secundário. A disfunção exócrina é evidenciada pela insuficiência pancreática (ver adiante). Estudos de triagem dos pacientes com pancreatite crônica demonstraram que a maioria desenvolve disfunção exócrina com o transcorrer do tempo. Um estudo demonstrou que 63% desenvolveram disfunção exócrina em 5 anos e 94% depois de 10 anos. A disfunção endócrina causa hiperglicemia, glicosúria e diabetes melito clínico em 30 a 40% dos pacientes com pancreatite crônica de longa duração.

As complicações principais da pancreatite crônica são pseudocistos e obstrução mecânica do ducto biliar comum e do duodeno. Entre as complicações menos comuns estão as fístulas pancreáticas com ascite pancreática, derrame pleural ou derrame pericárdico em alguns casos; trombose da veia esplênica e desenvolvimento de varizes gástricas; e formação de pseudoaneurismas com hemorragia ou dor resultante da expansão e compressão das estruturas adjacentes. As fístulas são atribuídas à ruptura do ducto pancreático. A trombose da veia esplênica ocorre porque esta veia, que se estende ao longo da superfície posterior do pâncreas, pode ser envolvida pela inflamação peripancreática. Os pseudo-aneurismas podem envolver qualquer artéria localizada nas proximidades do pâncreas, mais comumente as artérias esplênica, hepática, gastroduodenal e pancreaticoduodenal.

Nos pacientes monitorados por mais de 10 anos, a taxa de mortalidade foi de 22% e as complicações causadas pela pancreatite foram responsáveis por 13% dos óbitos. As causas principais das mortes foram hepatopatia alcoólica, complicações pós-operatórias e câncer. Idade avançada por ocasião do diagnóstico, tabagismo e ingestão de álcool são os previsores principais de mortalidade entre os pacientes com pancreatite crônica. O carcinoma pancreático ocorre em 3% dos casos e o câncer extrapancreático em 4% dos pacientes.

## INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA

### Apresentações clínicas

A insuficiência do pâncreas exócrino é uma síndrome de má digestão resultante das anormalidades que interferem com a atividade eficaz das enzimas pancreáticas. Como a lipase pancreática é essencial à digestão das gorduras, sua ausência causa esteatorréia (fezes gordurosas, volumosas e claras). Por outro lado, embora a amilase pancreática e a tripsina sejam importantes para a digestão dos carboidratos e das proteínas, outras enzimas existentes nos sucos gástrico e intestinal geralmente compensam sua ausência. Desse modo, os pacientes com insuficiência pancreática raramente apresentam má digestão de proteínas e carboidratos.

### Etiologia

Em geral, a insuficiência pancreática é causada pela pancreatite crônica nos adultos ou pela fibrose cística (mucoviscidose) nas crianças (Quadro 15.9). Em alguns casos, a insuficiência é causada pela ressecção pancreática ou por um carcinoma do pâncreas. A insuficiência pancreática ocorre depois do transplante de medula óssea e parece estar relacionada com os antecedentes da doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda ou crônica. Todos esses distúrbios reduzem profundamente a quantidade de enzimas pancreáticas secretadas, em geral a menos de 5% do normal.

A insuficiência do pâncreas exócrino também é comum nos pacientes que se recuperam da pancreatite aguda grave e sua gravidade está relacionada com a extensão da necrose pancreática. A gravidade também está correlacionada com a intensidade da insuficiência endócrina associada, que se evidencia por diabetes melito de início recente.

Em casos menos comuns, a insuficiência pancreática resulta das doenças que causam hipersecreção de ácido gástrico. Por exemplo, a secreção excessiva de gastrina por um gastrinoma (neoplasia das células G das ilhotas pancreáticas) causa

***Quadro 15.9*** Causas da insuficiência pancreática

**Primária**
- A. Redução adquirida da secreção das enzimas
  - Pancreatite crônica (uso abusivo de álcool, traumática, hereditária, idiopática)
  - Neoplasias da ampola pancreática e do duodeno
  - Ressecção do pâncreas
  - Desnutrição protéico-calórica grave, hipoalbuminemia
- B. Redução congênita da secreção das enzimas
  - Fibrose cística
  - Hemocromatose
  - Síndrome de Shwachman (insuficiência pancreática com anemia, neutropenia e anormalidades ósseas)
  - Deficiências enzimáticas (deficiências de tripsinogênio, enterocinase, amilase, lipase, protease e $\alpha_1$-antiprotease

**Secundária**
- A. Destruição intraluminar das enzimas: gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)
- B. Redução da estimulação pancreática: doenças da mucosa do intestino delgado (esprú não-tropical)
- C. Anormalidades da seqüência de secreção enzimática: cirurgia gástrica
  1. Gastrectomia subtotal com anastomose de Billroth I
  2. Gastrectomia subtotal com anastomose de Billroth II
  3. Vagotomia troncular e piloroplastia

hipersecreção crônica de ácido gástrico e suco gástrico com pH muito baixo. Nos pacientes com essa doença, a hiperacidez gástrica anula a produção normal de bicarbonato pelo pâncreas e gera um pH anormalmente ácido no duodeno. Por sua vez, esse pH ácido diminui a atividade das enzimas pancreáticas, embora estejam quantitativamente normais.

## Patologia e patogenia

Normalmente, as atividades das várias enzimas pancreáticas diminuem durante seu trânsito entre o duodeno e o íleo terminal. Entretanto, as taxas de degradação de cada enzima são variáveis; por exemplo, a atividade da lipase é perdida rapidamente, enquanto as atividades da protease e da amilase diminuem lentamente. Em geral, a atividade da lipase é anulada por proteólise, principalmente pela ação da quimotripsina residual. Esse mecanismo ainda ocorre nos pacientes com insuficiência pancreática e isto ajuda a explicar por que a má absorção das gorduras começa mais rapidamente do que a de proteínas ou amido.

A digestão normal das gorduras começa no duodeno, onde a lipase pancreática hidrolisa os triglicerídios em ácidos graxos livres e monoglicerídios, e os sais biliares permitem a solubilização micelar dos ácidos graxos e dos monoglicerídios.

Os pacientes com pâncreas exócrino destruído desenvolvem distúrbios da digestão e absorção das gorduras. Clinicamente, a má absorção das gorduras evidencia-se por esteatorréia. Embora esse sinal clínico seja causado basicamente pela deficiência da lipase pancreática, a ausência do bicarbonato secretado pelo pâncreas também contribui para isso. Sem bicarbonato, o quimo ácido proveniente do estômago inibe a atividade da lipase pancreática e provoca a precipitação dos sais biliares. Por sua vez, a deficiência de sais biliares impede a formação dos micélios e interfere com a absorção das gorduras.

Por fim, a ingestão crônica de álcool interfere com os dois mecanismos principais que regulam as secreções do pâncreas exócrino: as vias colinérgicas e a CCK.

## Fisiopatologia

As causas da má digestão associada à insuficiência exócrina do pâncreas são pancreatite crônica, fibrose cística, câncer do pâncreas, gastrectomia parcial ou total e ressecção cirúrgica do pâncreas. Todas essas causas estão associadas às alterações específicas semelhantes da fisiologia GI, inclusive às anormalidades do pH intraluminar, do metabolismo dos ácidos biliares, do esvaziamento gástrico e da motilidade intestinal.

Por exemplo, durante a evolução da pancreatite crônica, há uma relação direta entre acidez gástrica, insuficiência exócrina do pâncreas e distúrbios da digestão. Estudos mostraram que a acidificação gástrica pós-prandial era significativamente maior entre os pacientes com insuficiência pancreática grave, do que entre os indivíduos com doença branda ou sem insuficiência. A inibição da secreção ácida do estômago pelos bloqueadores $H_2$, como a cimetidina ou os inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, melhora a resposta à reposição das enzimas pancreáticas e diminui a excreção fecal das gorduras. Contudo, esse tratamento não possibilita a eliminação completa da esteatorréia.

Por outro lado, a ressecção do estômago provoca alterações significativas na função do pâncreas exócrino. Depois da gastrectomia total, os pacientes freqüentemente desenvolvem insuficiência pancreática exócrina primária com má digestão e emagrecimento. No período pós-operatório, o volume do suco pancreático, a secreção do bicarbonato e a quantidade de enzimas liberadas (amilase, tripsina e quimotripsina) diminuem significativamente em comparação com os níveis pré-operatórios. Essas reduções provavelmente são causadas pelas alterações da secreção dos hormônios GI, que alteram a regulação da função pancreática. Por exemplo, depois da gastrectomia, a maioria dos pacientes mostra reduções das secreções basais e pós-prandiais de gastrina e polipeptídio pancreático, além de aumento da secreção pós-prandial de CCK.

## Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas dos pacientes com insuficiência pancreática (Quadro 15.10) variam até certo ponto com a doença preexistente. Por exemplo, os pacientes com pancreatite crônica geralmente têm sintomas persistentes, como dor abdominal, anorexia, náuseas e vômitos. Nos casos graves de pancreatite crônica, pode haver calcificação da glândula e destruição das ilhotas com diabetes melito secundário (ver seção precedente sobre Pancreatite crônica). Além disso, as manifestações clínicas da má absorção dependem do componente que não está sendo absorvido e de quanto tempo o processo está ocorrendo.

***Quadro 15.10*** Manifestações clínicas da insuficiência pancreática[1]

| Sinais e sintomas | Porcentagem |
|---|---|
| Emagrecimento | 90% |
| Esteatorréia (gordura fecal > 6 g/dia) | 48% |
| Edema, ascite | 12% |
| Fraqueza | 7% |
| Hipoproteinemia | 14% |
| Má absorção de vitamina $B_{12}$ | 40% |

[1]Modificado de Evans WB, Wollaeger EE: Incidence and severity of nutritional deficiency states in chronic exocrine pancreatic insufficiency: Comparison with nontropical sprue. Am J Dig Dis 1966;11:594.

### A. Esteatorréia

Os pacientes com esteatorréia geralmente referem que suas fezes são volumosas ou grandes, fétidas, gordurosas, espumosas, amarelo-claras e flutuantes. Entretanto, pode haver esteatorréia significativa sem quaisquer dessas características. Esse sinal clínico pode ser confirmado pela administração de uma dieta rica em lipídios aos pacientes (50 a 150 g/dia) e pela coleta de todas as fezes por 3 dias, realizando a determinação da excreção diária média fecal de gordura. Valores acima de 7 g de gordura por dia são anormais. A esteatorréia pode melhorar expressivamente com o tratamento à base de enzimas pancreáticas orais ingeridas comumente junto com as refeições.

### B. Diarréia

Nos pacientes com má absorção de gorduras, a diarréia pode ser causada pela ação catártica dos ácidos graxos hidroxilados. Esses ácidos graxos inibem a absorção do sódio e da água pelo intestino grosso. Em casos menos freqüentes, a diarréia aquosa, as cólicas abdominais e a distensão por gases são causadas pela má absorção dos carboidratos. Na verdade, como a produção salivar de amilase não é alterada e como a produção pancreática dessa enzima precisa estar profundamente reduzida antes que a digestão intraluminar do amido seja comprometida, os sinais e sintomas da má absorção dos carboidratos não são comuns na insuficiência pancreática.

### C. Hipocalcemia

Hipocalcemia, hipofosfatemia, tetania, osteomalacia, osteopenia (perda da densidade mineral óssea) e osteoporose podem ser causadas pela deficiência de vitamina D lipossolúvel e pela ligação do cálcio dietético aos ácidos graxos não-absorvidos, formando complexos insolúveis de cálcio-gordura (sabões) no intestino.

### D. Nefrolitíase

A formação dos sabões de cálcio insolúveis no intestino também impede a ligação normal do oxalato dietético ao cálcio. O oxalato dietético permanece em solução e é absorvido pelo cólon, causando hiperoxalúria e predispondo à nefrolitíase.

### E. Deficiência de Vitaminas $B_{12}$

Cerca de 40% dos pacientes com insuficiência pancreática apresentam má absorção de vitamina $B_{12}$ (cobalamina), embora as manifestações clínicas dessa deficiência vitamínica (anemia, degeneração subaguda mista da medula espinhal e demência) sejam raras. A má absorção da vitamina $B_{12}$ parece ser causada pela diminuição da degradação dos complexos normais desta vitamina pelas proteases pancreáticas e da sua ligação a uma proteína (proteína R); com isto, a vitamina $B_{12}$ livre liga-se em menor quantidade ao fator intrínseco no intestino delgado.

### F. Emagrecimento

A má absorção crônica gera catabolismo protéico e emagrecimento, atrofia muscular, fadiga e edema secundários. Em alguns casos, o emagrecimento ocorre nos pacientes com pancreatite crônica porque a ingestão de alimentos agrava sua dor abdominal, ou porque os narcóticos utilizados para controlar a dor causam anorexia. Nos pacientes que desenvolvem diabetes melito, o emagrecimento pode ser causado pela glicosúria. Por fim, o emagrecimento também pode ser secundário às internações hospitalares repetidas.

## Exames laboratoriais e investigação diagnóstica

Como há uma correlação direta entre a secreção duodenal (e também fecal) de elastase 1 e as secreções duodenais de lipase, amilase, tripsina e bicarbonato, as dosagens das concentrações fecais de elastase têm sido utilizadas como teste de triagem para insuficiência do pâncreas exócrino. O diagnóstico da insuficiência pancreática é facilitado por vários exames não-invasivos adicionais da função exócrina. Entre esses exames estão os testes da bentiromida e do creolauril e o teste respiratório do colesteril-[$^{14}$C]-octanoato. Nesses testes, os substratos das enzimas digestivas pancreáticas são administrados por via oral e seus produtos da digestão são determinados. No teste da bentiromida, o ácido *N*-benzoil-L-tirosina-*p*-aminobenzóico é administrado como substrato da quimotripsina. A clivagem enzimática gera ácido *p*-aminobenzóico, que é absorvido pelo intestino e determinado na urina. No teste do pancreolauril, o dilaurato de fluoresceína é administrado e as esterases pancreáticas liberam fluoresceína, que em seguida é absorvida e dosada na urina. O teste respiratório do colesteril-[$^{14}$C]-octanoato mede a eliminação do $^{14}CO_2$ pela respiração cerca de 120 min depois da ingestão e permite a detecção rápida da insuficiência exócrina do pâncreas. Os pacientes com pancreatite crônica têm reduções acentuadas da excreção do ácido *p*-aminobenzóico ou da fluoresceína na urina, ou da eliminação de $^{14}CO_2$ na respiração.



### AUTO-AVALIAÇÃO

*11. Quanto aos sinais e sintomas, quais são as diferenças entre pancreatites aguda e crônica?*

*12. Quais são os sinais e sintomas da insuficiência pancreática?*

# CARCINOMA DO PÂNCREAS

## Epidemiologia e etiologia

A incidência do carcinoma pancreático está aumentado significativamente e a razão disso é desconhecida. Em 2004, houve 31.860 novos casos e 31.270 mortes por carcinoma do pâncreas nos EUA. Nesse país, essa doença é responsável por 5 a 6% de todas as mortes por câncer e é a quarta causa principal de mortes por câncer entre os homens e a quinta entre as mulheres. Em geral, o câncer do pâncreas ocorre depois dos 50 anos, sua incidência aumenta com a idade e ele é um pouco mais comum nos homens do que nas mulheres. Um estudo inglês estimou que as taxas de incidência ajustadas por idade é de 8,4 casos por 100.000 mulheres e 10,1 casos por 100.000 homens. Estudos de necropsia demonstraram que o câncer de pâncreas foi detectado em até 20% dos pacientes submetidos a um exame pós-morte.

A etiologia é desconhecida. Muitos casos de câncer pancreático são esporádicos, mas um número pequeno (3%) ocorre nos pacientes com predisposição hereditária. A doença é 6 vezes mais comum nas mulheres diabéticas do que nas que não têm diabetes (mas não nos homens diabéticos) e 2,5 a 5 vezes mais freqüente nos fumantes. Colelitíase e pancreatite crônica também foram associadas ao carcinoma do pâncreas. A pancreatite crônica aumenta em 10 a 20 vezes o risco de desenvolver adenocarcinoma pancreático. Há muitas controvérsias quanto ao papel dos fatores dietéticos (café, dieta hiperlipídica e consumo de álcool). As dietas com frutas e vegetais frescos parecem conferir proteção. A incidência do câncer de pâncreas é maior entre os pacientes com pancreatite hereditária, principalmente entre os que desenvolvem calcificações no pâncreas. Em casos raros, o carcinoma pancreático é transmitido como traço autossômico dominante e está associado ao diabetes melito e à insuficiência do pâncreas exócrino. A predisposição genética também foi demonstrada em algumas síndromes neoplásicas familiares, inclusive as síndromes relacionadas no Quadro 15.11.

## Patologia

Os carcinomas são mais comuns na cabeça (70%) e no corpo (20%), do que na cauda (10%) do pâncreas. Quase todos os carcinomas pancreáticos (99%) originam-se das células ductais e apenas alguns (1%) são de células acinares. A neoplasia intraepitelial pancreática e os tumores mucinosos papilares intraductais parecem ser lesões precursoras do adenocarcinoma ductal do pâncreas. Os resultados das análises moleculares (p. ex., para mutações do protoncogene K-*ras*) sugeriram que a origem celular seja monoclonal em pelo menos 95% dos casos.

Ao exame macroscópico, o câncer pancreático evidencia-se por um tumor infiltrativo firme que obstrui o ducto pancreático e, dessa forma, geralmente causa inflamação da glândula distal. Os carcinomas da cabeça do pâncreas tendem a obstruir o ducto biliar comum nas fases iniciais da doença e a causar icterícia; se o tumor for volumoso, a lesão tende a alargar a curvatura duodenal em "C" nas radiografias contrastadas ou em outros exames de imageamento. Os tumores do corpo e da cauda do pâncreas tendem a ser detectados em fases mais avançadas da sua evolução e, desse modo, são muito volumosos quando são diagnosticados. O câncer de pâncreas geralmente causa fibrose acentuada das áreas adjacentes (reação desmoplásica).

Ao exame microscópico, 90% dos tumores pancreáticos malignos são adenocarcinomas; os restantes são carcinomas adenoescamosos, anaplásicos e de células acinares. O câncer de pâncreas tende a espalhar-se para os tecidos adjacentes, invadir os órgãos próximos ao longo da fáscia perineural, causar dor intensa e produzir metástases (por vias linfática e hematogênica) nos linfonodos regionais, no fígado e em outras estruturas mais distantes (Fig. 15.9).

## Patogenia

Assim como ocorre com outras neoplasias malignas, aparentemente há alterações específicas da genética molecular durante o desenvolvimento do câncer de pâncreas, inclusive expressão exagerada dos sistemas de receptores-ligandos, ativação de oncogenes, inativação dos genes supressores tumorais e mutações dos genes envolvidos na reparação das anomalias do DNA. Por exemplo, mutações pontuais ativadoras no códon 12 do protoncogene K-*ras* foram demonstradas em mais de 90% dos cânceres do pâncreas. Essas mutações podem ser detectadas por biopsia de escovação citológica ou no suco pancreático obtido por ocasião da cateterização retrógrada endoscópica do ducto pancreático. A mutação do gene supressor tumoral *TP53* tem sido detectada em 50 a 75% dos adenocarcinomas do pâncreas. A perda simultânea das funções do *TP53* e do K-*ras* pode contribuir para a agressividade clínica do tumor. Além disso, em cerca de 90% dos casos, o gene supressor tumoral *P16* localizado no cromossomo 9p está inativado. As mutações dos genes de reparação das anomalias do DNA também podem causar câncer pancreático. Aparentemente, é necessário ocorrer várias mutações para que se desenvolva um câncer do pâncreas. As síndromes de câncer pancreático familiar originam-se das mutações da linhagem germinativa. Exemplos são as mutações do *STK11* da síndrome de Peutz-Jeghers e dos genes de reparação das anomalias do DNA. O gene de reparação da confusão *BRCA2* está inativado em cerca de 7 a 10% dos cânceres pancreáticos. As síndromes familiares e as alterações genéticas relacionadas com o câncer estão resumidas no Quadro 15.11.

***Quadro 15.11*** Síndromes genéticas associadas ao câncer do pâncreas[1]

| Síndrome | Padrão de transmissão | Gene | Lócus cromossômico |
|---|---|---|---|
| Pancreatite hereditária | AD | *RSS1* (tripsinogênio catiônico) | 7q35 |
| Câncer colorretal não-polipose hereditário | AD | *MSH2*<br>*MLH1*<br>*PMS2*<br>*PMS1* | 2P<br>2P<br>7p<br>2q |
| Câncer hereditário de mama/ovário | AD | *BRCA2* | 13q |
| Melanoma/sinal atípico familiar | AD | *P16* | 9p |
| Polipose familiar | AD | *FAP* | – |
| Ataxia-telangiectasia | AR | *ATM* | 11q22 a 23 |
| Peutz-Jeghers | AD | *STK11* | 19p |
| Fibrose cística | AD | *CFTR* | 7 |

[1]Modificado, com autorização, de Hruban RH, *et al.*: Genetics of pancreatic cancer: From genes to families. Surg Oncol Clin North Am 1998;7:1; Sohn TA *et al.*: The molecular genetics of pancreatic ductal carcinoma: A review. Surg Oncol 2000; 9:95.
AD, autossômico dominante, AR, autossômico ressessivo

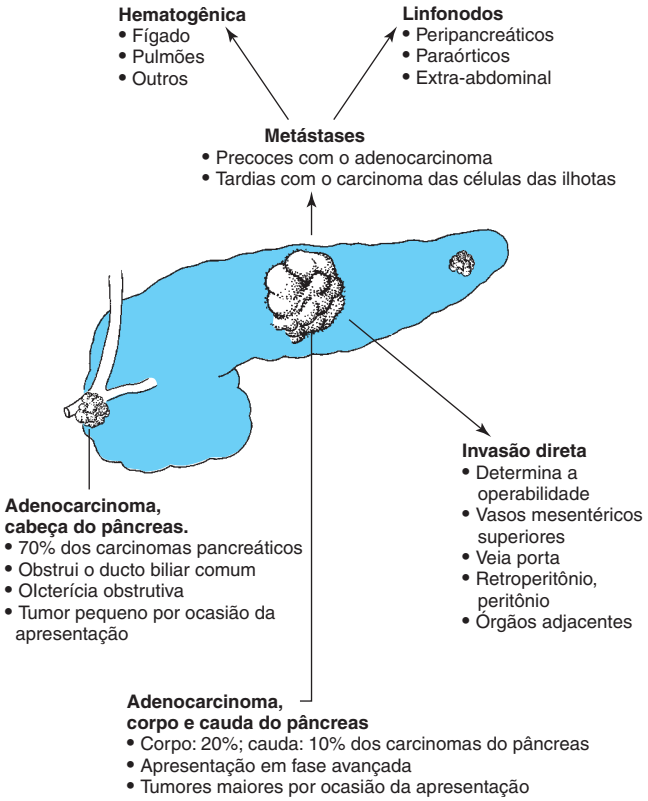



***Fig. 15.9*** Câncer do pâncreas: localização e padrão de disseminação. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3ª ed. Publicado originalmente pela Appleton & Lange. Copyright © 1988, The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Na pancreatite crônica, um mecanismo comum para o desenvolvimento do câncer de pâncreas pode ser um processo inflamatório crônico, inclusive com formação de estroma. Os mediadores da inflamação crônica presentes nos ductos e no estroma fibrótico circundante provavelmente promovem a formação do câncer, embora o mecanismo exato seja desconhecido. A transformação maligna das células dos ductos pancreáticos humanos geralmente resulta da desregulação da expressão de vários fatores e receptores do crescimento, inclusive dos fatores estimuladores do crescimento (p. ex., TGF-α) e receptores aos quais eles se ligam (p. ex., fator de crescimento epidérmico [FCE] e receptores semelhantes ao FCE). Ainda não está claro como essas alterações estão relacionadas com a patogenia.

## Manifestações clínicas

Em alguns casos, a apresentação clínica do câncer de pâncreas pode ser indistinguível da pancreatite crônica, em parte porque as alterações inflamatórias geralmente estão associadas ao carcinoma. As manifestações clínicas (Quadro 15.12) do câncer de pâncreas variam com a localização e o tipo histológico do tumor.

Os pacientes com carcinoma da cabeça do pâncreas geralmente se apresentam com icterícia indolor e progressiva causada pela obstrução do ducto biliar comum (Fig. 15.9). Em alguns casos, a obstrução causada pelo carcinoma da cabeça do pâncreas é indicada pela existência de icterícia e dilatação da vesícula biliar palpável no quadrante superior direito (**lei de Courvoisier**). A lei de Courvoisier diz que a dilatação palpável da vesícula biliar de um paciente com icterícia é causada pelo carcinoma da cabeça do pâncreas e não pelos cálculos biliares do ducto biliar comum, porque a vesícula com cálculos geralmente está fibrosada pela inflamação e não pode se distender.

Os pacientes com carcinoma do corpo ou da cauda do pâncreas geralmente apresentam dor abdominal epigástrica, emagrecimento extremo, massa abdominal e anemia. Em geral, esses pacientes estão em fases mais avançadas e comumente têm metástases a distância, principalmente no fígado. A trombose da veia esplênica pode ser uma complicação do câncer do corpo ou da cauda do pâncreas.

Cerca de 70% dos pacientes com câncer pancreático têm intolerância à glicose ou diabetes melito detectável clinicamente.

Em alguns casos, os adenocarcinomas do pâncreas estão associados à tromboflebite superficial ou à CID, que parece estar relacionada com as tromboplastinas presentes nas secreções mucinosas do adenocarcinoma. Em outros pacientes, os carcinomas de células acinares raros secretam lipase na circulação e causam necrose gordurosa dos tecidos subcutâneos (evidenciada por erupções cutâneas) e da medula óssea (lesões osteolíticas) por todo o corpo.

Vários marcadores tumorais, como o antígeno carcinoembrionário (ACE), o CA 19-9, a α-fetoproteína, o antígeno oncofetal pancreático e a galactosiltransferase II, podem ser detectados nos soros dos pacientes com carcinoma do pâncreas. Entretanto, nenhum desses marcadores tumorais tem especificidade ou valor previsor suficiente para ser utilizado como triagem para essa doença. As dosagens da amilase ou da lipase sérica não são úteis ao diagnóstico.

***Quadro 15.12*** Manifestações clínicas do carcinoma do pâncreas

| | Porcentagem |
|---|---|
| **Sinais e sintomas**[1] | |
| Dor abdominal | 73 a 74% |
| Anorexia | 70% |
| Emagrecimento | 60 a 74% |
| Icterícia[2] | 65 a 72% |
| Diarréia | 27% |
| Fraqueza | 21% |
| Vesícula biliar palpável | 9% |
| Prisão de ventre | 8% |
| Hematêmese ou melena | 7% |
| Vômitos | 6% |
| Massa abdominal | 1 a 38% |
| Tromboflebite migratória | < 1% |
| **Exames laboratoriais anormais**[3] | |
| ↑ Fosfatase alcalina | 82% |
| ↑ 5′-Nucleotidase | 71% |
| ↑ LDH | 69% |
| ↑ AST | 64% |
| ↑ Bilirrubina | 55% |
| ↑ Amilase | 17% |
| ↑ α-Fetoproteína | 6% |
| ↑ Antígeno carcinoembrionário (ACE) | 57% |
| ↓ Albumina | 60% |

[1]Modificado de Anderson A, Bergdahl L: Carcinoma of the pancreas. Am Surg 1976; 42:173; Hines LH, Burns RP: Ten years' experience treating pancreatic and periampullary cancer. Am Surg 1976; 42:442.
[2]Com carcinoma da cabeça do pâncreas.
[3]Modificado de Fitzgerald PJ, *et al.*: The value of diagnostic aids in detecting pancreas cancer. Cancer 1978; 41:1868.

Na avaliação dos pacientes sob suspeita de câncer do pâncreas, a ultra-sonografia endoscópica, a TC helicoidal contrastada com multidetectores lineares e a RM são muito úteis à detecção dos tumores (diagnóstico) e à determinação da sua extensão (estadiamento). Para os pacientes com resultados duvidosos ou inconclusivos da ultra-sonografia endoscópica, da TC ou da RM, recomenda-se a cateterização retrógrada endoscópica do ducto pancreático (PCRE). Com a técnica moderna de imageamento da tomografia por emissão de pósitrons (PET), observa-se aumento da captação do marcador radioativo 2-[$^{18}$F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose em cerca de 95% dos pacientes com câncer de pâncreas. Captações desse nível não ocorrem nos pacientes com pancreatite crônica. A biopsia de aspiração percutânea com agulha fina é realizada para confirmar o diagnóstico, principalmente nos pacientes com câncer do corpo ou da cauda do pâncreas e para investigar os casos suspeitos de metástase. A TC helicoidal e a ultra-sonografia endoscópica são realizadas em muitos casos no período pré-operatório para delinear a anatomia vascular local e investigar invasões vasculares significativas pelo tumor, que é um sinal de inoperabilidade.

Estudos identificaram fatores prognósticos clínicos, entre eles a dimensão e a localização do tumor, o estágio clínico, as metástases em linfonodos, o tipo de cirurgia, a anemia com necessidade de transfusão sanguínea, o estado funcional do paciente e a radioterapia coadjuvante. O prognóstico também é influenciado pelas características histológicas como invasão da cápsula ou dos vasos sanguíneos, multicentricidade do tumor, atipia celular nas áreas não-afetadas do pâncreas e infiltrado linfocítico na margem do tumor. Por fim, a citometria de fluxo do DNA e as análises morfométricas dos núcleos para quantificar a taxa de mitoses podem diferenciar os prognósticos dos pacientes. Por exemplo, nos estudos que realizaram a análise do DNA nos espécimes citológicos obtidos por biopsia de aspiração com agulha fina, cerca de 25% dos pacientes tinham tumores diplóides e os restantes apresentavam tumores tetraplóides ou aneuplóides. Os tempos de sobrevida correspondentes desses pacientes foram 8, 5 e 4 meses, respectivamente, enquanto os tumores operáveis eram mais comumente diplóides do que as lesões inoperáveis. Esses resultados sugerem que os tumores com DNA diplóide constituam um subgrupo relativamente menos agressivo de carcinomas pancreáticos. Outras variáveis que refletem a atividade proliferativa das células cancerosas, inclusive a fração em fase-S e a taxa de mitose, também têm significado prognóstico.

Infelizmente, apenas cerca de 10% dos carcinomas do pâncreas são diagnosticados em uma fase precoce, quando é possível a cura por ressecção cirúrgica. Hoje, a taxa de sobrevida global em 5 anos é menos de 5% e apenas 15 a 20% dos pacientes submetidos à ressecção curativa do tumor vivem por mais de 5 anos. O prognóstico sombrio é atribuído principalmente ao estágio avançado da doença por ocasião da apresentação clínica, à progressão local extraordinária do tumor e à disseminação sistêmica precoce. Os pacientes com doença metastática têm sobrevida média curta (3 a 6 meses), enquanto os indivíduos com doença não-metastática avançada local vivem em média por períodos ligeiramente maiores (6 a 10 meses).

## AUTO-AVALIAÇÃO

**13.** *Quais são os fatores de risco para o câncer pancreático?*

**14.** *Quais são os sinais e sintomas comuns do câncer pancreático?*

**15.** *Como você poderia confirmar o diagnóstico de câncer do pâncreas em um paciente com sinais e sintomas sugestivos?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Jonathan Fuchs, MD, MPH*

### CASO 52

*O médico do setor de admissão é chamado ao setor de emergência para avaliar uma mulher de 58 anos que se apresentava com história de febre, anorexia, náuseas e dor abdominal há 2 dias. Suspeitando de pancreatite, o médico perguntou se ela já teve sintomas semelhantes. A paciente foi atendida 2 meses antes no setor de emergência quando teve um episódio de dor abdominal persistente e incômoda no quadrante superior direito do abdome; naquela ocasião, a ultra-sonografia demonstrou vários cálculos biliares sem sinais de obstrução do ducto cístico ou edema das paredes da vesícula. Na apresentação atual, os níveis séricos da amilase e lipase estão acentuadamente aumentados. No 3º dia da internação hospitalar, o médico é chamado urgentemente para avaliar a paciente, que apresentava hipotensão, dificuldade de respirar e insuficiência respiratória iminente. Foi preciso fazer intubação endotraqueal e iniciar a respiração artificial. As radiografias de tórax e a hipoxia profunda confirmaram o diagnóstico da síndrome da angústia respiratória aguda.*

Questões

**A.** *Como os cálculos biliares podem causar pancreatite?*

**B.** *Por ocasião da internação, quais são os elementos da história e os exames laboratoriais adicionais que deveriam ser obtidos para esclarecer melhor a etiologia da sua pancreatite?*

**C.** *Descreva como a pancreatite aguda pode ser complicada pela síndrome da angústia respiratória aguda.*

### CASO 53

*Um homem de 52 anos com história de uso abusivo de álcool há 20 anos procura seu médico de atenção primária queixando-se de episódios recidivantes de dores no epigástrico e no quadrante superior esquerdo do abdome. No último mês, a dor tornou-se quase contínua e o paciente solicitou morfina para controlar mais eficazmente sua dor. O paciente também refere que, recentemente, suas fezes ficaram volumosas e fétidas. Ele tem história de pancreatite aguda associada ao álcool. O exame demonstra que o paciente perdeu 5 kg nos últimos 6 meses. Detecta também discreta defesa muscular no epigástrio com hipersensibilidade à palpação. Os ruídos peristálticos estão relativamente reduzidos.*

*Os níveis séricos da amilase e da lipase estão ligeiramente elevados. A radiografia simples do abdome demonstra calcificações pancreáticas.*

Questões

**A.** *Qual é a freqüência com que os alcoólicos desenvolvem pancreatite crônica?*

**B.** *Quais são os mecanismos propostos para explicar a pancreatite crônica induzida pelo álcool?*

**C.** *Descreva a patogenia da esteatorréia.*

**D.** *Por que um inibidor da bomba de prótons é eficaz nesse paciente?*

## CASO 54

*Durante uma reunião de família, um homem viúvo de 62 anos referiu ao seu filho que há 1 mês apresenta letargia. Ele atribuiu essa queixa ao estresse de uma mudança recente de sua casa grande com três quartos para um apartamento. Sua neta comenta que seus olhos parecem "amarelados" e que ele perdeu peso significativo desde que lhe fez a última visita. Para confirmar a detecção de icterícia indolor, o clínico geral solicita uma TC helicoidal contrastada, que demonstra uma massa de 3 cm na cabeça do pâncreas.*

Questões

**A.** *Ao exame físico, o paciente tem vesícula biliar palpável e ligeiramente sensível. Qual é o significado desse achado clínico?*

**B.** *Quais são as anormalidades hematológicas possivelmente associadas ao câncer do pâncreas?*

**C.** *Quais são alguns dos fatores prognósticos clínicos importantes?*

# BIBLIOGRAFIA


### Geral

Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology,* 3rd ed. Appleton & Lange, 1998.

### Pancreatite aguda

Khalid A, Slivka A: Approach to idiopathic recurrent pancreatitis. Gastrointest Endosc Clin N Am 2003;13:695.

Law NM, Freeman ML: Emergency complications of acute and chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 2003;32: 1169.

Lerch MM *et al*: Early trypsinogen activation in acute pancreatitis. Med Clin North Am 2000;84:549.

Raraty MG *et al*: Acute pancreatitis and organ failure: Pathophysiology, natural history, and management strategies. Curr Gastroenterol Rep 2004;6:99.

Sakorafas GH *et al*: Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: Current concepts. J Clin Gastroenterol 2000;30:343.

Saluja AK, Steer ML: Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation. Digestion 1999;60(suppl 1):27.

### Pancreatite crônica

Barman KK, Premalatha G, Mohan V: Tropical chronic pancreatitis. Postgrad Med J 2003;79:606.

Farrow B *et al*: Inflammatory mechanisms contributing to pancreatic cancer development. Ann Surg 2004;239:763.

Law NM, Freeman ML: Emergency complications of acute and chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 2003;32: 1169.

Migliori M *et al*: Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. J Clin Gastroenterol 2004;38:272.

Pitchumoni CS: Pathogenesis of alcohol-induced chronic pancreatitis: Facts, perceptions, and misperceptions. Surg Clin North Am 2001;81:379.

Tazelaar JP, Kant JA: Genetic testing in chronic pancreatitis. Expert Rev Mol Diagn 2003;3:799.

### Insuficiência pancreática

Ahmed N *et al*: Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. Gut 2003;52:1159.

Boreham B, Ammori BJ: A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: Correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. Pancreatology 2003;3:303.

Dumasy V *et al*: Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 2004;99:1355.

Migliori M *et al*: Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis. Pancreas 2004;28:359.

Petersen JM, Forsmark CE: Chronic pancreatitis and maldigestion. Semin Gastrointest Dis 2002;13:191.

Sonwalkar SA *et al*: A prospective, comparative study of the paraaminobenzoic acid test and faecal elastase 1 in the assessment of exocrine pancreatic function. Aliment Pharmacol Ther 2003;7:467.

### Carcinoma do pâncreas

Biankin AV *et al*: Molecular pathogenesis of precursor lesions of pancreatic ductal adenocarcinoma. Pathology 2003;35:14.

Farrow B *et al*: Inflammatory mechanisms contributing to pancreatic cancer development. Ann Surg 2004;239:763.

Safioleas MC, Moulakakis KG: Pancreatic cancer today. Hepatogastroenterology 2004;51:862.

Sohn TA *et al*: The molecular genetics of pancreatic ductal carcinoma: A review. Surg Oncol 2000;9:95.

Ulrich CD II: Growth factors, receptors, and molecular alterations in pancreatic cancer. Putting it all together. Med Clin North Am 2000;84:697.

# Doença renal

16

*Joachim H. Ix, MD e Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD*

Os pacientes com doença renal, que se apresentam na fase inicial da evolução da doença, têm tipicamente anormalidades do volume ou da composição da urina (p. ex., presença de hemácias ou quantidade anormal de proteína). Mais tarde, manifestam sintomas e sinais sistêmicos de perda da função renal (p. ex., edema, sobrecarga de fluidos, anormalidades eletrolíticas e anemia). Conforme a natureza da enfermidade renal, podem progredir — de forma rápida ou lenta — para exibir ampla variedade de complicações crônicas, resultantes da função renal residual inadequada.

Como não há receptores de dor dentro da substância dos rins, a dor só é uma queixa de apresentação marcante nas doenças renais (p. ex., nefrolitíase) em que ocorre o comprometimento do ureter ou da cápsula renal.

Por causa do papel crucial dos rins na filtração do sangue, um amplo espectro de doenças sistêmicas e de outros sistemas orgânicos pode se manifestar de modo mais proeminente nos rins. Assim, doença renal é uma apresentação marcante do diabetes melito de longa duração, da hipertensão e de distúrbios auto-imunes, tais como o lúpus eritematoso sistêmico.

Sem tratamento, a doença renal pode resultar na perda suficiente da função dos rins, a ponto de ser incompatível com a vida. Entretanto, nem toda doença renal tem evolução inexorável para piorar, e um prognóstico sombrio. As conseqüências da doença renal dependem da extensão e natureza da lesão, bem como de sua história natural e evolução. Algumas formas de doença renal são transitórias. Mesmo quando graves, podem ser autolimitadas e reversíveis, e, se tratadas corretamente, podem não ter conseqüências ruins permanentes. Outras formas progridem inevitavelmente para insuficiência renal, rápida ou lentamente, com uma variedade de conseqüências metabólicas e hemodinâmicas ao longo da evolução. Quando a doença renal progride, pode haver a perda de aspectos da capacidade de filtração dos rins (p. ex., distúrbios da regulação dos eletrólitos do corpo e do estado volêmico), assim como a perda das funções renais que não as excretoras, tais como a produção de eritropoietina (resultando em anemia).

## AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Quais são algumas causas importantes de doença renal?*
2. *Quais são algumas conseqüências de doença renal?*

## ESTRUTURA E FUNÇÃO NORMAIS DO RIM

### ANATOMIA, HISTOLOGIA E BIOLOGIA CELULAR

Os rins são um par de órgãos encapsulados, localizados na região retroperitonial (Fig. 16.1). Uma artéria renal e uma veia renal saem de cada rim no hilo. Aproximadamente 25% do débito cardíaco vão para os rins. O sangue é filtrado nos rins, com a remoção das escórias — particularmente uréia e compostos que contêm nitrogênio — e regulação dos eletrólitos extracelulares, bem como do volume intravascular. Como o fluxo de sangue renal é do córtex para a medula, e a medula tem um fluxo sanguíneo relativamente baixo para taxa alta de atividade metabólica, a tensão normal de oxigênio na medula é mais baixa que em outras partes do rim, o que torna a medula particularmente suscetível à lesão isquêmica.

A unidade anatômica da função renal é o **néfron**, estrutura composta de um tufo de capilares, denominada **glomérulo**, o local no qual o sangue é filtrado, e de um **túbulo renal**, a partir do qual água e sais do filtrado são recuperados (Fig. 16.2). Cada rim humano tem aproximadamente um milhão de néfrons.

Um glomérulo consiste em uma **arteríola aferente** e uma **eferente**, bem como um tufo interveniente de capilares revestido por células endoteliais e coberto por células epiteliais, que formam uma camada contínua com as da **cápsula de Bowman** e do túbulo renal. O espaço entre os capilares no glomérulo é chamado de **mesângio**. Material componente de uma membrana basal localiza-se entre os capilares e as células epiteliais (Fig. 16.2).

O exame mais apurado da histologia glomerular e da biologia celular revela aspectos não encontrados na maioria dos capilares periféricos (Fig. 16.2). Em primeiro lugar, o endotélio capilar glomerular é fenestrado. Contudo, como as células endoteliais têm uma capa de glicoproteínas e glicosaminoglicanos de carga negativa, elas normalmente excluem proteínas plasmáticas, tais como a albumina. Do outro lado da membrana basal glomerular ficam as células epiteliais, chamadas de *podócitos* por causa de suas numerosas extensões, ou processos podais, sendo conectadas uma à outra por desmossomos modificados.

O mesângio é uma extensão da membrana basal glomerular, sendo, porém, menos denso, e contém dois tipos distintos de célula: células glomerulares intrínsecas e macrófagos teciduais, ambos os quais contribuem para o desenvolvimento de doença glomerular mediada pelo sistema imune, por sua produção de, e resposta a, citocinas, tais como o fator β de crescimento transformador (TGF-β).

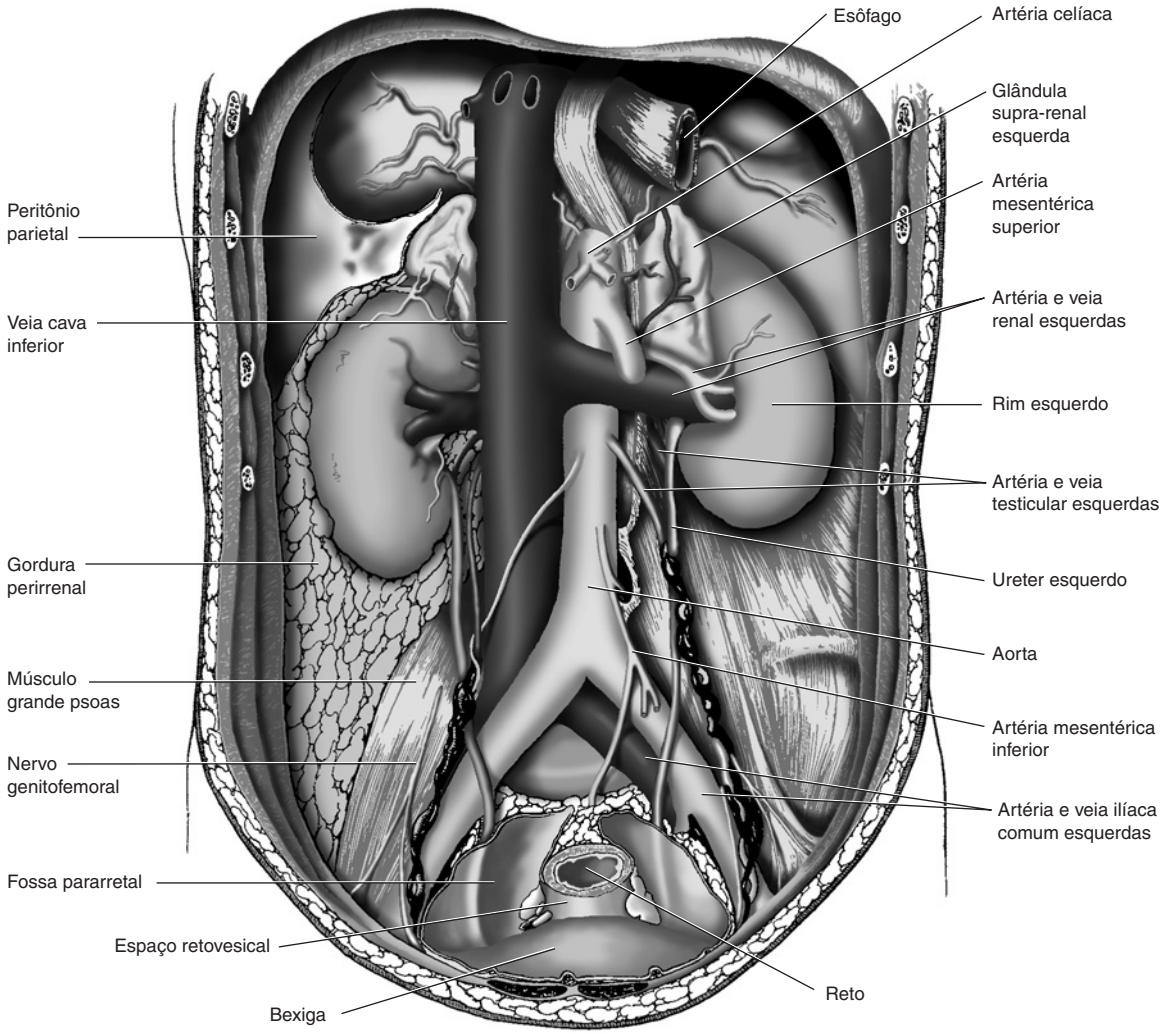



***Fig. 16.1*** **Vasos e órgãos do retroperitônio.** (Reproduzido, com autorização, de Lindner HH: *Clinical Anatomy*. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Copyright © 1989, The McGraw-Hill Companies, Inc.)

A organização complexa do glomérulo é crucial não só à função renal como também para explicar as diferenças observadas na doença glomerular. Assim, em algumas condições, complexos imunes podem se acumular sob as células epiteliais, enquanto, em outras, eles se acumulam sob as células endoteliais. Da mesma forma, como as células imunes não são capazes de atravessar a membrana basal glomerular, o depósito de complexos imunes sob as células epiteliais não é acompanhado, geralmente, por reação celular inflamatória (ver discussão adiante).

O próprio túbulo renal tem várias regiões estruturais diferentes: o **túbulo contorcido proximal**, no qual cerca de 80% dos eletrólitos e água são recuperados; a **alça de Henle**; e um **túbulo contorcido distal** e **ducto coletor** (Fig. 16.3), onde a urina é concentrada e são feitas alterações hidreletrolíticas adicionais em resposta ao controle hormonal.

## FISIOLOGIA

### Filtração glomerular e reabsorção tubular

Em uma pessoa normal, com dois rins plenamente funcionais, são gerados cerca de 120 mℓ/min de filtrado glomerular. O ponto-limite aproximado de massa para a filtração de substâncias é de 70 kDa. Entretanto, as substâncias que têm menos que isso freqüentemente são retidas, algumas vezes por efeitos de carga, ou porque estão fortemente ligadas a outras proteínas, o que lhes dá um tamanho efetivo maior.

Depois da filtração no glomérulo, a maior parte do $Na^+$ — e, em condições normais, quase todo o $K^+$ e a glicose — é reabsorvida ativamente do fluido tubular no túbulo proximal. A água é reabsorvida osmoticamente. Além da absorção, várias substâncias são secretadas no fluido tubular, através da ação de transportadores, ao longo do túbulo renal. São exemplos de substâncias secretadas os cátions e ânions orgânicos, tais como a creatinina, histamina, além de muitas drogas e toxinas.

Normalmente, cerca de 30 mℓ/min de filtrado isotônico são transportados às alças de Henle, onde um mecanismo multiplicador contracorrente consegue concentrar a urina. A alça de Henle desce para dentro da medula do rim, onde a secreção de $Na^+$ pelas células do ramo ascendente grosso estabelece um gradiente de concentração hipertônico, para reabsorver a água do fluido tubular através das células do ramo descendente.

Sob circunstâncias normais, não mais que 5 a 10 mℓ/min de filtrado glomerular são carreados aos ductos coletores. A ab-

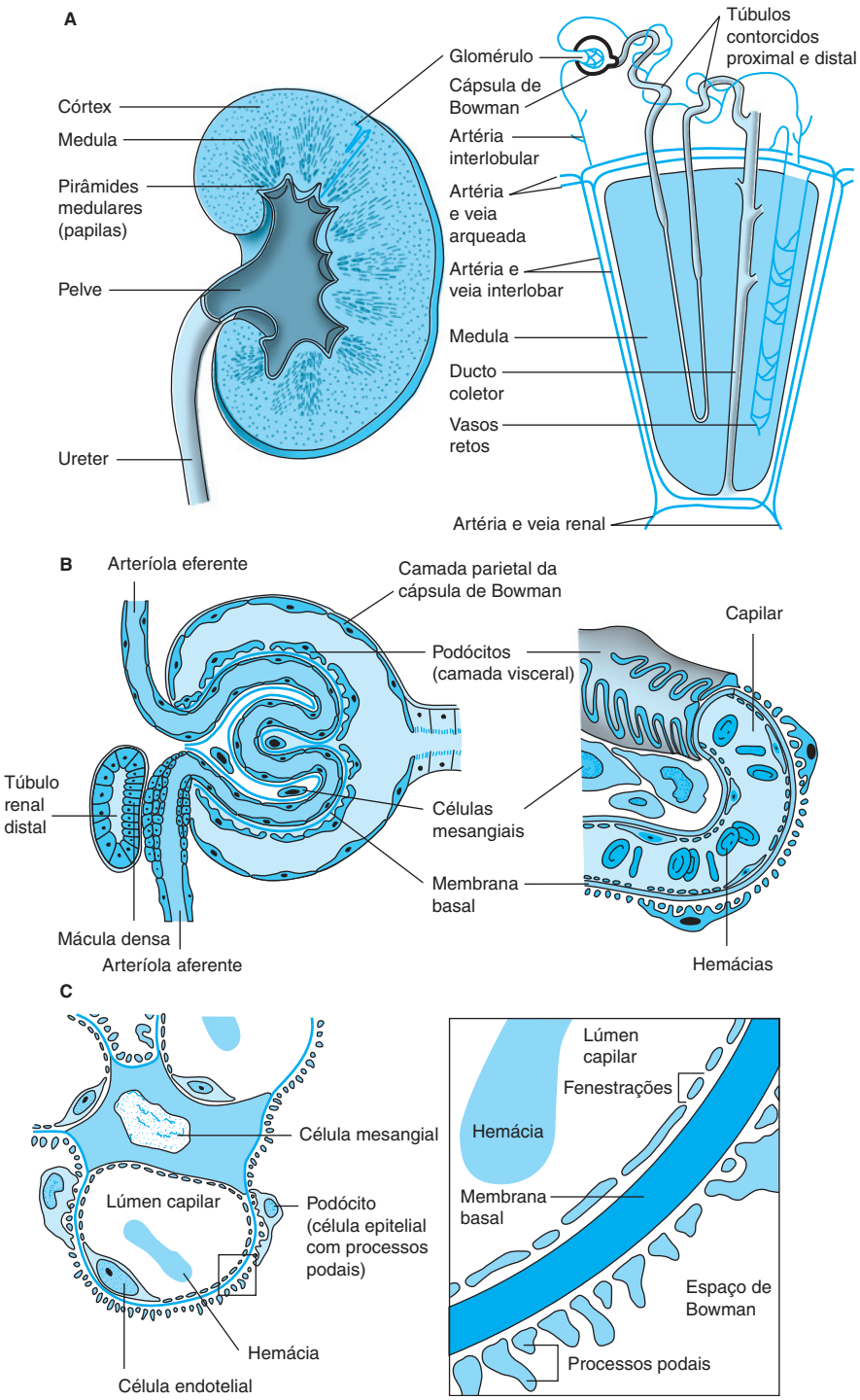



***Fig. 16.2*** Estruturas do rim. **A:** pontos de referência do rim normal. **B:** glomérulo e capilar glomerular. **C:** estrutura detalhada do glomérulo e da membrana de filtração glomerular, composta de células endoteliais, membrana basal e podócito. Observar que, para clareza, o túbulo renal está separado do glomérulo em **A;** entretanto, sua relação anatômica real, essencial à função fisiológica, está ilustrada em **B.** (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed., publicado originalmente por Appleton & Lange. Copyright © 1998, The McGraw-Hill Companies, Inc.)

sorção de água nos ductos coletores ocorre diretamente, através dos canais de água controlados pela **vasopressina** (também conhecida como **hormônio antidiurético** [**ADH**]). Sob o controle da aldosterona, a reabsorção de $Na^+$ do fluido tubular bem como o transporte de $K^+$ e $H^+$ para ele ocorrem em diferentes tipos de célula, nos ductos coletores renais. Os ácidos fosfórico e sulfúrico, bem como outros ácidos não são voláteis e, por isso, não podem ser excretados pelos pulmões. Em vez disso, devem ser excretados como sais pelo rim, sendo, por isso, denominados *ácidos fixos*. A excreção urinária dos ácidos fixos também ocorre no ducto coletor. Embora lide com menos de um décimo do filtrado glomerular total, o ducto coletor é o

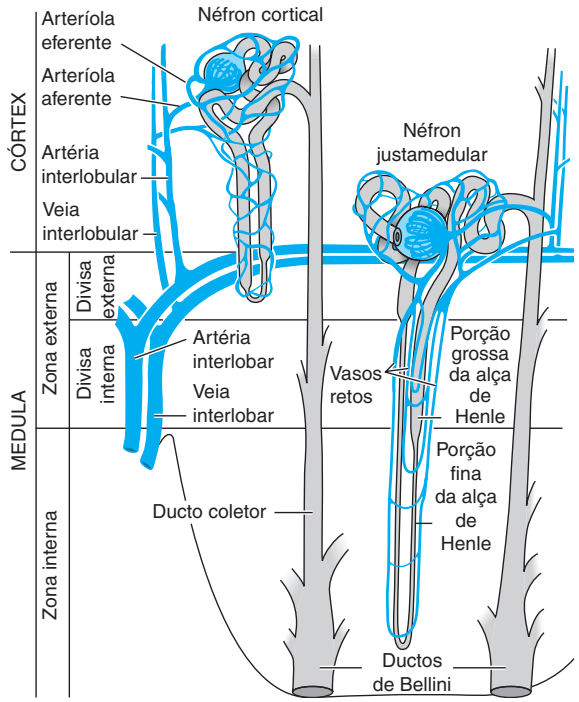



***Fig. 16.3*** O suprimento vascular dos néfrons corticais e justamedulares. (Reproduzido, com autorização, de Pitts RF: *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 3ª ed., Year Book, 1963.)

local da regulação do volume urinário e onde se obtém o balanço de água, $Na^+$, ácido-base e $K^+$. O papel crucial do ducto coletor na regulação da função renal depende de dois aspectos: em primeiro lugar, o ducto coletor está sob controle hormonal, diferentemente do túbulo proximal, cujas ações são, de modo geral, simples função de volume e composição do fluido tubular, bem como de transportadores constitutivamente ativos; em segundo lugar, o ducto coletor é a última região do túbulo renal percorrida antes que 1 a 2 mℓ/min remanescentes do filtrado glomerular original saiam para os ureteres como urina. A percepção dos papéis funcionais dos túbulos renais proximal e distal pode ocorrer nas manifestações clínicas das diversas formas de acidose tubular renal (Quadro 16.1).

## Regulação renal da tensão arterial

O rim desempenha importante papel na regulação da pressão sanguínea, em virtude do seu efeito sobre o balanço do $Na^+$, um dos principais determinantes da tensão arterial. Primeiramente, a concentração de $Na^+$ no fluido tubular proximal é sentida na mácula densa (Fig. 16.2), parte do **aparelho justaglomerular**, o qual também avalia a pressão de perfusão do sangue, indicador importante do estado do volume intravascular sob circunstâncias normais. Através da ação desses dois sensores, ou o $Na^+$ baixo ou a pressão de perfusão baixa age como um estímulo à liberação da **renina**, uma protease fabricada nas células justaglomerulares que fraciona o angiotensinogênio no sangue, para gerar **angiotensina I**, fracionada, em seguida, em **angiotensina II** pela **enzima conversora da angiotensina (ECA)**.

***Quadro 16.1*** Características dos diversos tipos de acidose tubular renal[1, 2]

| | Tipo 1 (distal) | Tipo 2 (proximal) | Tipo 4 |
|---|---|---|---|
| Defeito básico | Acidificação distal diminuída (p. ex., devido a defeito da $H^+$-ATPase, reabsorção cortical de $Na^+$ reduzida ou permeabilidade da membrana aumentada) | Reabsorção proximal de $HCO_3^-$ diminuída (p. ex., devido a dificuldade nas trocas $Na^+$-$K^+$ATPase, $Na^+$ -$H^+$ ou deficiência de anidrase carbônica) | Deficiência de ou resistência à aldosterona |
| pH urinário durante acidemia | > 5,3 | Variável: > 5,3, se acima do limiar de reabsorção; < 5,3, se abaixo | Em geral < 5,3 |
| $[HCO_3^-]$ plasmático, sem tratamento | Pode estar abaixo de 10 mEq/ℓ | Em geral, 14 a 20 mEq/ℓ | Em geral, acima de 15 mEq/ℓ |
| Excreção fracionada de $HCO_3^-$ com $[HCO_3^-]$ plasmático normal | < 3% em adultos; pode atingir 5 a 10% em crianças pequenas | > 15 a 20% | < 3% |
| Diagnóstico | Resposta a $NaHCO_3$ ou $NH_4C\ell$ | Resposta a $NaHCO_3$ | Dosar a concentração plasmática de aldosterona |
| $[K^+]$ plasmático | Em geral, reduzido ou normal; elevado, com defeito de voltagem | Normal ou reduzido | Elevado |
| Dose de $HCO_3^-$ para normalizar o $[HCO_3^-]$ plasmático, mEq/kg por dia | 1 a 2 em adultos; 4 a 14 em crianças | 10 a 15 | 1 a 3; pode necessitar de álcali, se for corrigida a hipercaliemia |
| Complicações não-eletrolíticas | Nefrocalcinose e cálculos renais | Raquitismo ou osteomalacia | Nenhuma |

[1]Modificado, com autorização, de Rose BD: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 3ª ed., McGraw-Hill, 1989.
[2]O que outrora se chamava de ATR tipo 3 na verdade é uma variante do tipo 1.

A angiotensina II eleva a pressão sanguínea ao desencadear a vasoconstrição diretamente, e pela estimulação da secreção de aldosterona, o que resulta em retenção de $Na^+$ e água pelo ducto coletor. Todos esses efeitos expandem o líquido extracelular (LEC) e, conseqüentemente, a pressão de perfusão renal, completando a alça de retroalimentação negativa homeostática, que alivia o estímulo inicial para a liberação da renina.

A depleção de volume intravascular também desencadeia a liberação da vasopressina. Os receptores no corpo carotídeo e em outros locais sentem a queda da pressão sanguínea e ativam vias neurais autonômicas, inclusive as fibras que vão para o hipotálamo, onde é controlada a liberação da vasopressina. Esta é liberada, e viaja pela corrente sanguínea por todo o corpo. Na membrana plasmática apical do ducto coletor tubular renal, a vasopressina facilita a inserção dos canais de água, aumentando, dessa forma, o número de canais de água, o que resulta em reabsorção de água livre. Discussões mais detalhadas do balanço hídrico e do papel da vasopressina são apresentadas no Cap. 19.

A partir de estudos em ratos, parece que o número de néfrons é programado no útero. Alguns têm especulado que um número baixo de néfrons ao nascer (limites normais de 0,3 a 1,4 milhão por rim) predispõe o indivíduo ao desenvolvimento de hipertensão essencial na idade adulta.

## Regulação renal do metabolismo do $Ca^{2+}$

O rim desempenha vários papéis importantes na homeostase do $Ca^{2+}$ e fósforo. Em primeiro lugar, o rim é o local da 1α-hidroxilação ou 24-hidroxilação do 25-hidroxicolecalciferol, o metabólito hepático da vitamina $D_3$, o que aumenta a absorção de $Ca^{2+}$ no intestino. Em segundo, o rim é um local de ação do **paratormônio (PTH)**, resultando em retenção de $Ca^{2+}$ e eliminação de fosfato na urina. Uma discussão mais avançada do papel do rim na homeostase do $Ca^{2+}$ e fósforo é apresentada no Cap. 17.

## Regulação renal da eritropoiese

O rim é o principal local de produção do hormônio **eritropoietina**, que estimula a medula óssea à produção e maturação dos eritrócitos. Assim, os pacientes com doença renal em fase terminal tipicamente desenvolvem anemia profunda com hematócritos na faixa de 20 a 25%, melhorando em resposta à administração de eritropoietina (*epoetina alfa*).

## Regulação da função renal

Há uma variedade de mecanismos físicos, hormonais e neurais, pelos quais as funções dos rins são controladas. A vasopressina, juntamente com a ação física do multiplicador contracorrente na alça de Henle e o interstício medular hipertônico, torna possível concentrar a urina sob circunstâncias normais, o que confere ao rim normal a capacidade de manter a homeostase dos fluidos em condições amplamente diversas (pela geração de urina concentrada ou diluída conforme a necessidade do corpo de conservar ou de excretar sais e água).

**A retroalimentação túbulo-glomerular** refere-se à capacidade do rim de regular a taxa de filtração glomerular (TFG) em resposta à concentração de solutos no túbulo renal distal. Quando a **mácula densa** percebe uma concentração excessiva de $Na^+$ no líquido tubular, desencadeia-se uma vasoconstrição das arteríolas aferentes, o que diminui a TFG, de modo que o túbulo renal tem uma carga menor de solutos por unidade de tempo, permitindo que o $Na^+$ seja mais eficientemente recuperado do líquido tubular. Uma variedade de substâncias com atividade sobre os vasos, tais como as prostaglandinas, o óxido nítrico e os peptídios, tais como a endotelina e bradicinina, contribuem para o controle humoral da retroalimentação túbulo-glomerular.

Outro desafio importante para o rim é a regulação do fluxo sanguíneo renal cortical *versus* fluxo medular. O fluxo sanguíneo renal cortical deve ser suficiente para manter TFG alta o bastante para depurar as escórias excretadas pelo rim eficientemente, sem exceder a capacidade dos túbulos renais de reabsorver os solutos. Da mesma forma, o fluxo sanguíneo medular deve ser rigorosamente regulado. O fluxo sanguíneo medular excessivo pode desfazer o gradiente osmolar conseguido pelo mecanismo de troca de contracorrente. O fluxo sanguíneo medular insuficiente pode resultar em lesão do túbulo renal por anoxia. Da perspectiva dos néfrons individuais, a redistribuição do fluxo sanguíneo do córtex para a medula envolve, preferencialmente, o suprimento de sangue (e, portanto, de oxigênio) para os néfrons com alças de Henle longas que se aprofundam na parte mais interna da medula.

A maior parte do consumo medular de oxigênio vai para a geração do trifosfato de adenosina (ATP), que serve de combustível para os vários transportadores ativos envolvidos na reabsorção dos solutos na alça de Henle. Assim, quando a demanda por oxigênio excede o suprimento disponível, os mecanismos reguladores tendem a limitar a carga de trabalho dos transportadores consumidores de ATP. Esses mecanismos reguladores diminuem os solutos carreados à alça de Henle (*i. e.*, diminuindo a TFG [retroalimentação túbulo-glomerular]). O fluxo sanguíneo renal também é desviado preferencialmente para os néfrons medulares. Em ocasiões de demanda excessiva por oxigênio, são liberados mediadores que resultam na vasoconstrição de alguns leitos vasculares e vasodilatação de outros, servindo tanto para diminuir a TFG como, ao mesmo tempo, redistribuir o fluxo sanguíneo do córtex para a medula. O Quadro 16.2 lista alguns desses mediadores e de suas ações propostas.

***Quadro 16.2*** Reguladores do fluxo sanguíneo e do transporte tubular na medula renal[1]

**Vasodilatador medular**
- Óxido nítrico
- Prostaglandina $E_2$
- Adenosina
- Dopamina
- Urodilatina

**Vasoconstritores medulares**
- Endotelina
- Angiotensina II
- Vasopressina

**Inibidores de transporte no ramo grosso medular**
- Prostaglandina $E_2$
- Adenosina
- Dopamina
- Fator ativador das plaquetas
- Metabólitos do araquidonato dependentes do citocromo P450

**Retroalimentação tubuloglomerular**

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Brezis M e Rosen S: Hypoxia of the renal medulla: Its implications for disease. N Engl J Med 1995;332:647.

As adaptações do rim a lesões também podem ser consideradas como uma forma de regulação. Assim, a perda de néfrons resulta em **hiperfiltração glomerular** compensatória (TFG aumentada por néfron) e hipertrofia renal. Embora a hiperfiltração possa ser adaptativa a curto prazo, ao permitir a manutenção da TFG renal total, tem sido implicada como um evento provocador de mais destruição de néfrons por uma variedade de causas. Ocorrendo a hiperfiltração glomerular, acredita-se que tem início uma progressão gradual inexorável para a insuficiência renal crônica.

Há outras adaptações a lesão clinicamente importantes. A má perfusão renal, por qualquer causa, resulta em respostas que melhoram a perfusão através da vasodilatação das arteríolas aferentes e vasoconstrição das eferentes em resposta a mensagens hormonais e neurais. Esses efeitos reguladores são reforçados por influxo sensorial sobre o balanço de $Na^+$. A alteração do balanço de $Na^+$ é uma outra maneira de influenciar a pressão sanguínea, e, conseqüentemente, a pressão de perfusão renal. A inervação simpática pelos nervos renais influencia a liberação da renina. As prostaglandinas renais desempenham importante papel na vasodilatação, especialmente em pacientes com má perfusão renal, cronicamente.

### AUTO-AVALIAÇÃO

3. *Quais são as partes do néfron, e que papel cada parte desempenha na função renal?*
4. *Como é regulada a função renal?*
5. *Quais são as funções não-excretoras do rim?*
6. *Quais são as relações, se existe alguma, entre cada função não-excretora mencionada previamente, e o papel do rim na regulação de fluidos, eletrólitos e pressão sanguínea?*

## VISÃO GERAL DAS DOENÇAS RENAIS

### ALTERAÇÕES DA ESTRUTURA E FUNÇÃO DO RIM NA DOENÇA

A doença renal pode ser classificada ou pelo local da lesão (p. ex., glomerulopatia *versus* doença tubulointersticial) ou pela natureza dos fatores que levaram à nefropatia (p. ex., imunológica, metabólica, infiltrativa, infecciosa, hemodinâmica ou tóxica).

A doença glomerular pode ser categorizada ainda mais, de acordo com a apresentação clínica. Assim, algumas enfermidades apresentam-se com proteinúria profunda, mas sem evidência de reação inflamatória celular (distúrbios nefróticos), enquanto outras têm graus variáveis de proteinúria, associada a hemácias e leucócitos na urina (distúrbios nefríticos).

Os distúrbios nefróticos mostram tipicamente depósitos de complexos imunes nas células epiteliais, ou sob elas, freqüentemente com alterações morfológicas nos processos podais (Fig. 16.4), o que reflete, provavelmente, lesão à natureza seletiva do filtro glomerular (p. ex., por formação de complexos imunes) ou depósito de complexos pré-formados, em alguns casos com a ativação do complemento, mas sem a ativação concomitante de resposta imune celular. Embora a falta de resposta imune celular possa limitar o dano feito, também torna mais lenta a resolução do distúrbio, levando a proteinúria meses ou anos para a resolução, mesmo quando a doença subjacente tenha sido posta sob controle.

Os distúrbios nefríticos mostram depósitos de complexos imunes em localização subendotelial ou na membrana basal glomerular ou no mesângio (Fig. 16.4). O sistema imune celular tem acesso fácil a todas essas localizações, e a reação inflamatória resultante pode ser uma espada de dois gumes. Assim, quando o processo subjacente pode ser controlado, a fagocitose dos depósitos subendoteliais acelera a recuperação. Por outro lado, uma resposta inflamatória descontrolada ou prolongada pode resultar em um grau maior de destruição da arquitetura glomerular, em parte por causa da produção local e ação das citocinas.

Algumas regiões do rim são particularmente suscetíveis a certos tipos de lesão. (1) A medula renal é um ambiente com baixa tensão de oxigênio, o que a torna mais suscetível à lesão isquêmica. (2) O glomérulo é o filtro inicial do sangue que entra no rim e, assim, constitui um local proeminente de lesão relacionada com o depósito de complexos imunes e fixação do complemento. (3) Os fatores hemodinâmicos que regulam o fluxo de sangue têm efeitos profundos sobre o rim tanto porque a TFG, um determinante primário da função renal, depende do fluxo sanguíneo, como por causa da suscetibilidade renal à lesão hipóxica.

Um esquema organizador útil — que combina uma consideração tanto do local como da causa da doença renal na abordagem dos pacientes com insuficiência renal recente — é classificar primeiro a causa da insuficiência renal do paciente como pré-renal, intra-renal ou pós-renal, e, em seguida, subdividir cada uma dessas categorias de acordo com causas específicas e localizações anatômicas (Quadro 16.3).

As **causas pré-renais** de insuficiência renal são as resultantes de fluxo sanguíneo inadequado para o rim, tais como a depleção de volume intravascular, lesões estruturais das artérias renais, efeitos de drogas sobre o fluxo sanguíneo renal e hipotensão de qualquer causa que resulte em baixa perfusão renal.

As **causas intra-renais** são os distúrbios que resultam em lesão direta do néfron como conseqüência secundária de perfusão inadequada ou de obstrução. Como mencionado, as causas intra-renais incluem distúrbios específicos do rim assim como doenças sistêmicas com manifestações proeminentes nele. Alguns desses distúrbios manifestam-se como lesão glomerular, enquanto outros comprometem primariamente os túbulos. Dentro de cada categoria, os distúrbios podem ser abordados de acordo com sua causa específica ou seu fenótipo e manifestações.

As **causas pós-renais** são as relacionadas com a obstrução do trato urinário por cálculos renais, lesões estruturais (p. ex., tumores, hiperplasia prostática ou estreitamentos) ou anormalidades funcionais (p. ex., espasmo ou efeitos de drogas).

### MANIFESTAÇÕES DA FUNÇÃO RENAL ALTERADA

As principais manifestações de função renal alterada são os efeitos sobre a excreção de uréia e a manutenção do balanço de $Na^+$, $K^+$, água e ácido-base. A falha em excretar uréia adequadamente, manifestada pela elevação progressiva da uréia e creatinina séricas, resulta em uremia (ver Insuficiência renal

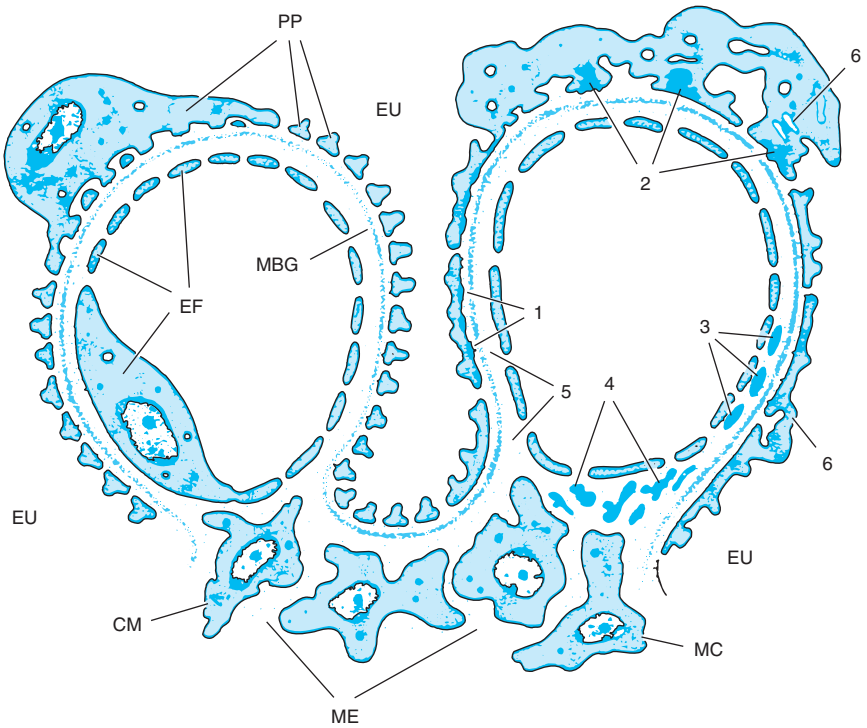



***Fig. 16.4*** A anatomia de um capilar glomerular normal é mostrada à esquerda. Observar o endotélio fenestrado (EF), a membrana basal glomerular (MBG) e o epitélio com seus processos podais (PP). O mesângio é composto de células mesangiais (CM), circundadas por matriz extracelular (ME) em contato direto com o endotélio. A ultrafiltração ocorre através da parede glomerular e passa pelos canais da matriz mesangial para dentro do espaço urinário (EU). A localização típica dos depósitos imunes e de outras alterações patológicas é ilustrada à direita. (1) Depósitos subendoteliais uniformes como na nefropatia membranosa. (2) Grandes depósitos subepiteliais irregulares ou "corcovas", verificados na glomerulonefrite aguda pós-infecciosa. (3) Depósitos subendoteliais como na glomerulonefrite proliferativa difusa do lúpus. (4) Depósitos mesangiais característicos da nefropatia por imunoglobulina A. (5) A ligação de anticorpos à membrana basal glomerular (como na síndrome de Goodpasture) não produz depósitos visíveis, mas é visto um padrão linear liso à imunofluorescência. (6) O apagamento dos processos podais epiteliais é comum em todas as formas de lesão glomerular com proteinúria. (Reproduzido, com autorização, de Luke RG *et al.*: Nephrology and hypertension. Em *Medical Knowledge Self-Assessment Program IX*. American College of Physicians, 1992.)

crônica). A uremia é uma síndrome clínica de cefaléia, vômitos, dispnéia, insônia e delírio, progredindo para convulsões e coma, presumivelmente causada pelo acúmulo de uma ou mais toxinas, ainda não caracterizadas. Essa toxina, ou toxinas, pode ser formada normalmente no corpo e excretada na urina, ou uma substância nova pode ser formada como uma conseqüência do metabolismo alterado na insuficiência renal. Na ausência de mecanismos adequados de depuração renal, a ingestão de quantidades excessivas de $Na^+$, $K^+$, água ou ácidos resulta em anormalidades dos eletrólitos, volume e do equilíbrio ácido-base, que podem ameaçar a vida. Além disso, a ingestão excessiva de $Na^+$ em um paciente com insuficiência renal resulta na expansão do volume intravascular com as complicações de hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva, ao passo que a ingestão excessiva de água leva a edema periférico.

### AUTO-AVALIAÇÃO

7. *Que características das várias partes do néfron o tornam particularmente suscetível a certos tipos de lesão?*
8. *Quais são os aspectos que diferenciam entre as causas pré-renais, as intra-renais e as pós-renais de insuficiência renal?*
9. *Quais são as principais categorias de complicações da função renal inadequada?*

## FISIOPATOLOGIA DE DOENÇAS RENAIS SELECIONADAS

### INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

#### Apresentação clínica

A insuficiência renal aguda é produzida por um grupo heterogêneo de distúrbios que têm em comum a rápida deterioração da função renal, resultando em acúmulo no sangue de escórias nitrogenadas, as quais seriam, normalmente, excretadas na urina. O paciente apresenta-se com rápida elevação da uréia

***Quadro 16.3*** Principais causas de doença renal[1]

**Doença pré-renal**
- Depleção real de volume
  - Perdas gastrintestinais, renais ou sudorese; ou hemorragia
- Insuficiência cardíaca
- Cirrose hepática (inclusive a síndrome hepatorrenal)
- Síndrome nefrótica (depois de terapia diurética para o edema)
- Hipotensão
- Antiinflamatórios não-esteróides
- Estenose bilateral da artéria renal (particularmente após terapia com inibidor da enzima conversora da angiotensina)

**Doença intra-renal**
- Doença vascular
  - Aguda
    - Vasculite
    - Hipertensão maligna
    - Esclerodermia
    - Doença tromboembólica
  - Crônica
    - Nefrosclerose
- Doença glomerular
  - Glomerulonefrite
  - Síndrome nefrótica
- Doença tubular
  - Aguda
    - Necrose tubular aguda
    - Mieloma múltiplo
    - Hipercalcemia
    - Nefropatia por ácido úrico
  - Crônica
    - Doença renal policística
    - Rim esponjoso medular
- Doença intersticial
  - Aguda
    - Pielonefrite
    - Nefrite intersticial (em geral, induzida por medicamentos)
  - Crônica
    - Pielonefrite (causada, primariamente, por refluxo vesicoureteral)
    - Uso abusivo de analgésicos

**Doença pós-renal**
- Uropatia obstrutiva
- Doença da próstata
- Neoplasia maligna
- Cálculos
- Anomalias congênitas

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Rose BD: Diagnostic approach to patient with renal disease. Em *Pathophysiology of Renal Disease,* 2ª ed., McGraw-Hill, 1987.

e creatinina séricas. Conforme a causa, e quando o paciente chega à assistência médica, pode haver, também, outros aspectos de apresentação (Quadro 16.4). Assim, costuma ocorrer a diminuição do volume urinário (oligúria), mas nem sempre. O volume urinário pode estar normal no começo ou, na verdade, em qualquer ocasião, nas formas mais brandas de lesão renal aguda. Os pacientes que se apresentam relativamente tarde podem exibir qualquer das manifestações clínicas descritas adiante.

## Etiologia

As principais causas de insuficiência renal aguda estão apresentadas no Quadro 16.5.

### A. Causas Pré-renais

Alguns pacientes, que dependem da vasodilatação mediada pela prostaglandina para manter uma perfusão renal baixa, podem desenvolver insuficiência renal simplesmente pela ingestão de drogas antiinflamatórias não-esteróides (DAINE). Similarmente, pacientes com hipoperfusão renal (p. ex., por estenose da artéria renal, insuficiência cardíaca congestiva ou doença dos pequenos vasos intra-renais), dependentes da vasoconstrição das arteríolas renais eferentes mediada pela angiotensina II, para manter uma pressão de perfusão renal, podem desenvolver insuficiência renal aguda ao ingerir inibidores da ECA.

### B. Causas Intra-renais

Essas causas podem ser divididas, ainda mais, em **doenças inflamatórias** específicas (p. ex., vasculite, glomerulonefrite, lesão induzida por droga) e **necrose tubular aguda** resultante de muitas causas (como isquemia, venenos e hemólise).

Notáveis entre as causas intra-renais são os efeitos tóxicos dos antibióticos aminoglicosídios e a rabdomiólise, na qual a mioglobina, liberada na corrente sanguínea após lesão muscular por esmagamento, precipita-se nos túbulos renais. A primeira pode ser prevenida pela cuidadosa vigilância da função renal durante a terapia com antibióticos, especialmente em pacientes idosos e naqueles com algum grau de comprometimento renal subjacente. A rabdomiólise pode ser detectada pela obtenção do nível sérico de creatinocinase em pacientes internados no hospital com traumatismo ou estado mental alterado, podendo ser aliviada pela manutenção de vigorosa diurese alcalina, para prevenir a precipitação da mioglobina nos túbulos.

A sepse é uma das causas mais comuns de insuficiência renal aguda. Como uma complicação da sepse, a insuficiência renal aguda envolve uma combinação de fatores pré-renais e intra-renais. O fator pré-renal é a hipoperfusão dos rins em conseqüência do estado séptico hipotensor, com baixa resistência vascular sistêmica. O componente intra-renal pode ser uma conseqüência do estado desregulado das citocinas que caracteriza a síndrome séptica (Cap. 4), inclusive níveis sanguíneos elevados do fator-$\alpha$ de necrose tumoral, interleucina 1 e interleucina 6, o que contribui para inflamação, esclerose e obstrução intra-renais. Os pacientes com sepse também são expostos, freqüentemente, a drogas nefrotóxicas, tais como os antibióticos aminoglicosídios.

### C. Causas Pós-renais

As causas pós-renais são as que resultam na obstrução do trato urinário, tais como os cálculos renais.

## Patologia e patogênese

Independentemente de sua origem, todas as formas de insuficiência renal aguda, se não-tratadas, resultam em necrose tubular aguda com descamação das células que compõem o túbulo renal. Conforme o tempo da intervenção entre o princípio da lesão iniciante e a eventual necrose tubular aguda, a insuficiência renal aguda pode ser irreversível ou reversível, com a prevenção ou recuperação da necrose tubular aguda.

Os mecanismos moleculares precisos, responsáveis pelo desenvolvimento da necrose tubular aguda, permanecem desconhecidos. Têm sido propostas teorias a favor de uma base tubular ou vascular (Fig. 16.5). De acordo com a teoria tubular, a oclusão do lúmen dos túbulos com detritos celulares forma

***Quadro 16.4*** Dados básicos iniciais, clínicos e laboratoriais para definir as principais síndromes em nefrologia[1]

| Síndrome | Pistas importantes para o diagnóstico diferencial | Achados comuns sem valor no diagnóstico diferencial |
|---|---|---|
| Insuficiência renal aguda ou rapidamente progressiva | Anúria<br>Oligúria<br>Declínio recente, documentado, da TFG | Hipertensão<br>Hematúria, proteinúria, piúria, cilindros<br>Edema |
| Nefrite aguda | Hematúria, cilindros hemáticos<br>Azotemia, oligúria<br>Edema, hipertensão | Proteinúria, piúria<br>Congestão circulatória |
| Insuficiência renal crônica | Azotemia por mais de 3 meses<br>Sintomas ou sinais prolongados de uremia<br>Sintomas ou sinais de osteodistrofia renal<br>Redução do tamanho renal bilateralmente<br>Cilindros largos no sedimento urinário | Hematúria, proteinúria, cilindros<br>Oligúria, poliúria, nictúria<br>Edema, hipertensão<br>Distúrbios eletrolíticos |
| Síndrome nefrótica | Proteinúria > 3,5 g/1,73 $m^2$ por 24 h<br>Hipoalbuminemia<br>Hiperlipidemia<br>Lipidúria | Cilindros<br>Edema |
| Anormalidades urinárias assintomáticas | Hematúria<br>Proteinúria (abaixo do limite nefrótico)<br>Piúria estéril, cilindros | |
| Infecção do trato urinário | Bacteriúria > $10^5$ colônias/m$\ell$<br>Outro agente infeccioso documentado na urina<br>Piúria, cilindros leucocitários<br>Polaciúria, urgência miccional<br>Dor à palpação da bexiga, dor à palpação do flanco | Hematúria<br>Azotemia leve<br>Proteinúria leve<br>Febre |
| Defeitos tubulares renais | Distúrbios eletrolíticos<br>Poliúria, nictúria<br>Sintomas ou sinais de osteodistrofia renal<br>Rins grandes<br>Defeitos de transporte renal | Hematúria<br>Azotemia leve<br>Proteinúria leve<br>Febre |
| Hipertensão | Hipertensão sistólica/diastólica | Proteinúria<br>Cilindros<br>Azotemia |
| Nefrolitíase | História de eliminação ou remoção de cálculo<br>Cálculo visto ao exame radiológico<br>Cólica renal | Hematúria<br>Piúria<br>Polaciúria, urgência miccional |
| Obstrução do trato urinário | Azotemia, oligúria, anúria<br>Poliúria, nictúria, retenção urinária<br>Jato urinário lento<br>Próstata grande, rins grandes<br>Dor à palpação do flanco, bexiga cheia após a micção | Hematúria<br>Piúria<br>Enurese, disúria |

[1]Reproduzido, com autorização, de Coe FL, Brenner BM: Approach to the patient with diseases of the kidney and urinary tract. Em *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 14ª ed., Fauci AS *et al.* (editores). McGraw-Hill, 1998.

um molde que aumenta a pressão intratubular a ponto de contrabalançar a pressão de perfusão e diminuir ou abolir a pressão líquida de filtração. As teorias vasculares propõem que a diminuição da pressão de perfusão renal, pela combinação de vasoconstrição das arteríolas aferentes e vasodilatação das arteríolas eferentes, reduz a pressão da perfusão glomerular e, portanto, a filtração glomerular. Pode ser que ambos os mecanismos ajam para produzir insuficiência renal aguda, variando em importância relativa, nos diferentes indivíduos, conforme a causa e o tempo de apresentação. Os estudos sugerem que uma conseqüência da hipoxia é a adesão desordenada das células epiteliais tubulares renais, resultando em sua esfoliação assim como em adesão subsequente a outras células do túbulo, contribuindo, dessa forma, para a obstrução tubular (Fig. 16.5). A lesão renal, quer causada por oclusão tubular, quer por hipoperfusão vascular, é potenciada pelo estado hipóxico da medula renal, o que aumenta o risco de isquemia (Quadro 16.6). As pesquisas têm implicado as citocinas e peptídios endógenos, tais como as endotelinas e a regulação de sua produção, como possíveis explicações de por que, sujeitos ao mesmo insulto tóxico, alguns pacientes desenvolvem insuficiência renal aguda, e outros não, e por que alguns com insuficiência renal aguda se recuperam, e outros não. Parece que esses produtos, juntamente com a ativação do complemento e neutrófilos, aumentam a vasoconstrição em uma medula renal já isquêmica e, dessa maneira, exacerbam o grau de lesão hipóxica que ocorre na insuficiência renal aguda.

***Quadro 16.5*** Principais causas de insuficiência renal aguda[1]

| Distúrbio | Exemplos |
|---|---|
| Hipovolemia | Perda de volume pela pele, trato gastrintestinal ou rim. Hemorragia. Seqüestração de líquido extracelular (queimaduras, pancreatite, peritonite) |
| Insuficiência cardiovascular | Débito cardíaco prejudicado (infarto, tamponamento). Estase vascular (anafilaxia, sepse, medicamentos) |
| Obstrução extra-renal | Oclusão uretral: neoplasias vesicais, pélvicas, prostáticas ou retroperitoniais. Acidente cirúrgico. Medicamentos. Cálculos. Pus, coágulos sanguíneos |
| Obstrução intra-renal | Cristais (ácido úrico, ácido oxálico, sulfonamidas, metotrexato) |
| Ruptura da bexiga | Traumatismo |
| Doenças vasculares | Vasculite. Hipertensão maligna. Púrpura trombocitopênica trombótica. Esclerodermia. Oclusão arterial ou venosa |
| Glomerulonefrite | Doença por complexos imunes. Doença anti-GBM |
| Nefrite intersticial | Medicamentos. Hipercalcemia. Infecções. Idiopática |
| Pós-isquêmica | Todas as condições listadas anteriormente, nos itens hipovolemia e insuficiência cardiovascular |
| Induzidos por pigmento | Hemólise (reação a transfusão, malária). Rabdomiólise (traumatismo, doença muscular, coma, intermação, exercício extenuante, depleção de potássio ou fosfato) |
| Induzidos por agentes tóxicos | Antibióticos. Material de contraste. Agentes anestésicos. Metais pesados. Solventes orgânicos |
| Relacionados com a gravidez | Aborto séptico. Hemorragia uterina. Eclâmpsia |

[1]Reproduzido, com autorização, de Andersen RJ, Schrier RW: Acute renal failure. Em *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 12ª ed., Wilson JD *et al.* (editores). McGraw-Hill, 1991.

***Quadro 16.6*** Agentes e eventos que melhoram ou exacerbam a hipoxia na medula renal[1]

**Efeito melhorador**
- Transporte tubular diminuído
- Taxa de filtração glomerular diminuída
- Prostaglandina $E_2$
- Adenosina
- Bradicinina
- Óxido nítrico

**Efeito exacerbante**
- Antibióticos polienos (p. ex., anfotericina B)
- Hipertrofia renal
- Antiinflamatórios não-esteróides
- Angiotensina II
- Cálcio
- Mioglobina
- Agentes de contraste radiográficos

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Brezis M, Rosen S: Hypoxia of the renal medulla: Its implications for disease. N Engl J Med 1995;332:647.

## Manifestações clínicas

Tipicamente, os sintomas iniciais são fadiga e mal-estar geral, provavelmente conseqüências iniciais da perda da capacidade de excretar água, sais e escórias pelos rins. Mais tarde, desenvolvem-se sintomas e sinais mais profundos da perda da capacidade excretora renal de água e sais: dispnéia, ortopnéia, estertores, uma terceira bulha cardíaca ($B_3$) proeminente e edema periférico. O estado mental alterado reflete o efeito tóxico da uremia sobre o cérebro, com níveis sanguíneos elevados de escórias nitrogenadas e ácidos fixos.

As manifestações clínicas de insuficiência renal aguda dependem não só da causa mas também do estágio na história natural da doença, no qual o paciente chega à assistência médica. Os pacientes com hipoperfusão renal (causas pré-renais de insuficiência renal aguda) primeiramente desenvolvem **azotemia pré-renal** (uréia elevada sem necrose tubular), conseqüência fisiológica direta de TFG diminuída. Com tratamento apropriado, a perfusão renal, tipicamente, pode ser melhorada, a azotemia pré-renal pode ser revertida prontamente, e o desenvolvimento de necrose tubular aguda pode ser prevenido. Sem tratamento, a azotemia pré-renal pode progredir para necrose tubular aguda. A recuperação da necrose tubular aguda, se ocorrer, seguirá, então, uma evolução mais protraída, freqüentemente necessitando do apoio de diálise, antes que seja recuperada a função renal adequada.

Uma variedade de testes clínicos pode ajudar a determinar se um paciente com sinais de insuficiência renal aguda está na fase inicial de azotemia pré-renal ou se já progrediu para necrose tubular aguda totalmente deflagrada. Entretanto, a superposição da apresentação clínica ao longo da evolução entre azotemia pré-renal e necrose tubular aguda é tal, que os resultados de qualquer um desses testes devem ser interpretados à luz de outros achados e da história clínica.

Talvez, a manifestação mais precoce da azotemia pré-renal seja uma razão elevada entre a uréia e a creatinina séricas. Do normal de 10 a 15:1, essa razão pode elevar-se a 20 a 30:1 na azotemia pré-renal com creatinina sérica normal ou quase normal. Se o paciente prosseguir para necrose tubular aguda, essa razão poderá retornar ao normal, mas com creatinina sérica progressivamente elevada. Da mesma forma, creatinina sérica flutuante, mas não em elevação inexorável, sugere azotemia pré-renal.

O exame sumário de urina também pode ser útil. Não há achados anormais típicos na azotemia pré-renal simples, ao passo que, na necrose tubular aguda, são encontrados cilindros granulosos, células do epitélio tubular e cilindros de células epiteliais. Os cilindros são formados quando detritos nos túbulos renais (proteína, hemácias ou células epiteliais) assumem o formato cilíndrico, de bordas lisas, do túbulo. Da mesma forma, como a hipovolemia é um estímulo à liberação de vasopressina (ver Cap. 19), a urina mostra-se concentrada ao máximo (até 1.500 mOsm/$\ell$) na azotemia pré-renal. Contudo, com a progressão para necrose tubular aguda, praticamente perde-se a capacidade de gerar uma urina concentrada. Assim, uma osmolalidade urinária inferior a 350 mOsm/$\ell$ é um achado típico de necrose tubular aguda.

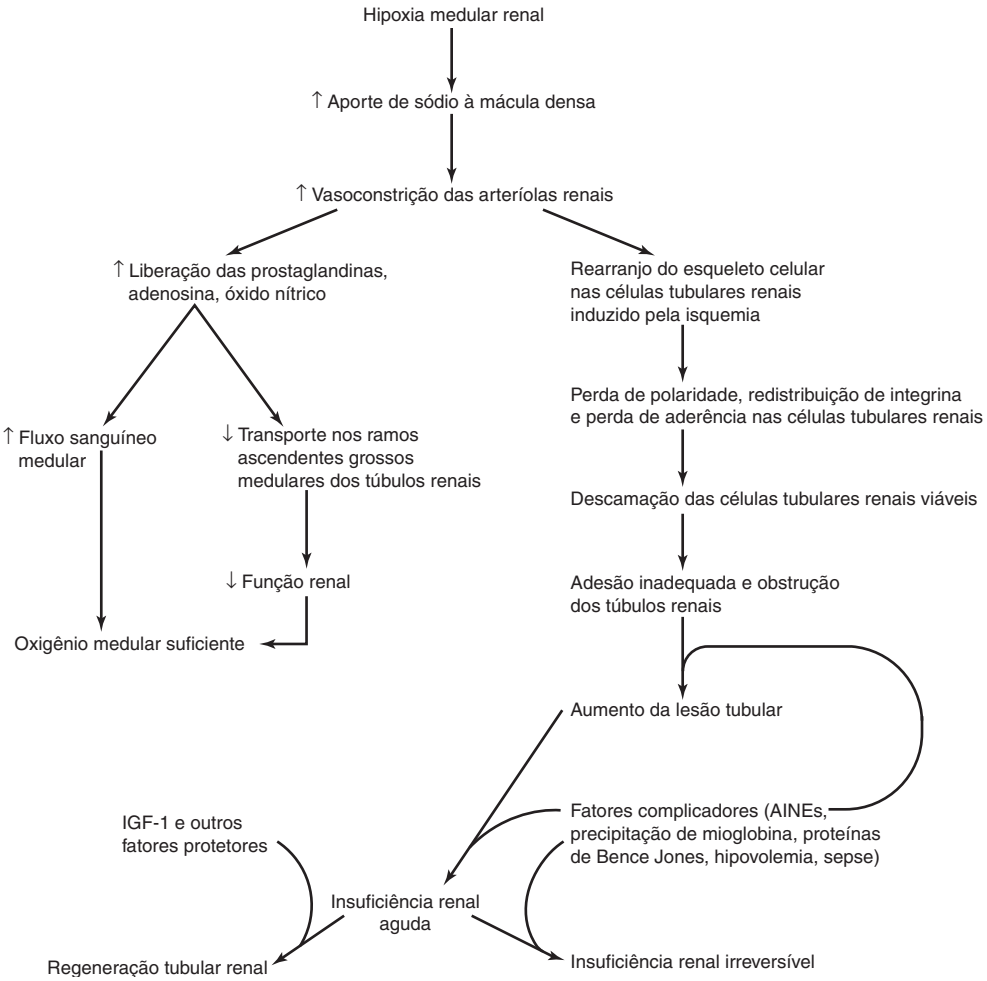



***Fig. 16.5*** Fisiopatologia da insuficiência renal aguda induzida por isquemia. A hipoxia medular, leve ou não-complicada, resulta em ajustes reflexos tubuloglomerulares que restauram a oxigenação da medula à custa da diminuição da função renal. Entretanto, na eventualidade de hipoxia medular renal extrema, ou quando associada a fatores complicadores, tais como os indicados na figura, desenvolve-se insuficiência renal aguda franca. Se a insuficiência renal aguda será reversível ou irreversível, depende de um equilíbrio entre os fatores reparadores e complicadores.

Finalmente, a excreção fracionada de $Na^+$ é um indicador importante na insuficiência renal aguda oligúrica, para determinar se um paciente progrediu de azotemia pré-renal simples para necrose tubular aguda franca. Na azotemia pré-renal simples, mais de 99% do $Na^+$ são reabsorvidos. Esse valor permite a identificação precisa dos estados de retenção de $Na^+$ (tais como azotemia pré-renal) mesmo quando há retenção de água em conseqüência da liberação de vasopressina. Com a progressão de azotemia pré-renal para insuficiência renal aguda com necrose tubular aguda, perde-se, geralmente, essa capacidade do rim de reter sódio avidamente. Entretanto, há algumas condições nas quais $FE_{Na+}$ é menor que 1% em pacientes com necrose tubular aguda (Quadro 16.7).

$$FE_{Na^+}\,[\%] = \frac{Urina/Plasma_{Na^+}}{Urina_{Cr}/Plasma_{Cr}} \times 100$$

***Quadro 16.7*** Causas de insuficiência renal aguda nas quais $FE_{Na+}$ pode estar abaixo de 1%[1]

| |
|---|
| Doença pré-renal |
| Necrose tubular aguda |
| 10% dos casos sem oligúria |
| Superpostas sobre estado pré-renal crônico |
| Cirrose hepática |
| Insuficiência cardíaca |
| Queimaduras graves |
| Mioglobinúria ou hemoglobinúria |
| Meios de contraste radiológicos |
| Sepse |
| Glomerulonefrite aguda ou vasculite |
| Uropatia obstrutiva aguda |
| Nefrite intersticial aguda |

[1]Reproduzido, com autorização, de Rose BD: Acute renal failure — Prerenal disease *vs* acute tubular necrosis. Em *Pathophysiology of Renal Disease,* 2ª ed., McGraw-Hill, 1987.

## AUTO-AVALIAÇÃO

10. *Quais são as teorias atuais sobre o desenvolvimento de necrose tubular aguda?*
11. *Que pistas são úteis para determinar se uma insuficiência renal recém-diagnosticada é aguda ou crônica?*
12. *Qual é a história natural da insuficiência renal aguda?*

# INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

## Apresentação clínica

Os pacientes com insuficiência renal crônica e uremia mostram uma constelação de sintomas, sinais e anormalidades laboratoriais em adição aos observados na insuficiência renal aguda, o que reflete a natureza progressiva e de longa duração do seu dano renal, bem como seus efeitos sobre muitos tipos de tecido (Quadro 16.8). Assim, osteodistrofia, neuropatia, rins pequenos bilateralmente, mostrados à radiografia do abdome ou à ultra-sonografia, e anemia são achados iniciais típicos que sugerem uma evolução crônica para um paciente com insuficiência renal recém-diagnosticada com base na elevação da uréia e creatinina séricas.

## Etiologia

A causa mais comum de insuficiência renal crônica é o diabetes melito (Cap. 18), seguido de perto por hipertensão e glomerulonefrite (Quadro 16.9). Doença renal policística, obstrução e infecção estão entre as causas menos comuns de insuficiência renal crônica.

## Patologia e patogênese

### A. Desenvolvimento da Insuficiência Renal Crônica

A patogênese da doença renal aguda é muito diferente daquela da doença renal crônica. Enquanto a lesão aguda do rim

***Quadro 16.8*** Anormalidades clínicas na uremia[1, 2]

**Fluidos e eletrólitos**
- Expansão e contração de volume (I)
- Hipernatremia e hiponatremia (I)
- Hipercalemia e hipocaliemia (I)
- Acidose metabólica (I)
- Hipocalcemia (I)

**Ossos e minerais**
- Osteodistrofia renal (I ou P)
- Osteomalacia (D)

**Metabólicas**
- Intolerância aos carboidratos (I)
- Hipotermia (I)
- Hipertrigliceridemia (P)
- Má nutrição proteico-calórica (I ou P)
- Retardo do crescimento e desenvolvimento (P)
- Infertilidade e disfunção sexual (P)
- Amenorréia (P)
- Artropatia da diálise (amilóide, $\beta_2$-microglobulina) (D)

**Neuromusculares**
- Fadiga (I)
- Distúrbios do sono (P)
- Dificuldade mental (I)
- Letargia (I)
- Asterixe (I)
- Irritabilidade muscular (I)
- Neuropatia periférica (I ou P)
- Síndrome das pernas inquietas (I ou P)
- Paralisia (I ou P)
- Mioclonia (I)
- Convulsões (I ou P)
- Coma (I)
- Câibras musculares (D)
- Síndrome do desequilíbrio por diálise (D)
- Demência da diálise (D)
- Miopatia (P ou D)

**Cardiovasculares**
- Hipertensão arterial (I ou P)
- Insuficiência cardíaca congestiva ou edema pulmonar (I)
- Pericardite (I)
- Cardiomiopatia (I ou P)
- Pulmão urêmico (I)
- Aterosclerose acelerada (P ou D)
- Hipotensão e arritmias (D)

**Pele**
- Palidez cutânea (I ou P)
- Hiperpigmentação (I, P ou D)
- Prurido (P)
- Equimoses (I ou P)
- Orvalho urêmico (I)

**Gastrintestinais**
- Anorexia (I)
- Náuseas e vômitos (I)
- Hálito urêmico (I)
- Gastrenterite (I)
- Úlcera péptica (I ou P)
- Sangramento gastrintestinal (I, P ou D)
- Hepatite (D)
- Ascite refratária na hemodiálise (D)
- Peritonite (D)

**Hematológicas**
- Anemia normocítica, normocrômica (P)
- Anemia microcítica (induzida pelo alumínio) (D)
- Linfocitopenia (P)
- Diátese hemorrágica (I ou D)
- Suscetibilidade aumentada a infecções (I ou P)
- Esplenomegalia e hiperesplenismo (P)
- Leucopenia (D)
- Hipocomplementemia (D)

[1]Reproduzido, com autorização, de Lazarus JM, Brenner BM: Chronic renal failure. Em *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 14ª ed., Fauci AS *et al.* (editores). McGraw-Hill, 1998.

[2]Virtualmente todas as anormalidades contidas neste quadro são completamente reversíveis em tempo pelo transplante renal bem-sucedido. A resposta de tais anormalidades à terapia por hemodiálise ou diálise peritonial é mais variável. (I) denota uma anormalidade que melhora, em geral, com um programa otimizado de diálise e terapia correlata. (P) indica uma anormalidade que tende a persistir ou mesmo progredir apesar de um programa ótimo. (D) denota uma anormalidade que só se desenvolve depois do início da terapia de diálise.

***Quadro 16.9*** Contagens de prevalência e incidência por etiologia principal para os EUA, de doença renal em fase terminal tratada pelo Medicare em 1997[1]

| | Prevalência n = 304.083 | | Incidência n = 79.102 | |
|---|---|---|---|---|
| | *Contagem* | *Percentual* | *Contagem* | *Percentual* |
| Diabetes | 100.892 | 33,2 | 33.096 | 41,8 |
| Hipertensão | 72.961 | 24,0 | 20.066 | 25,4 |
| Glomerulonefrite | 52.229 | 17,2 | 7.390 | 9,3 |
| Doença cística | 13.992 | 4,6 | 1.772 | 2,2 |

[1] Fonte: United States Renal Data System 1999 Annual Report Preliminary Data, U.S. Department of Health and Human Services, Health Care Financing Administration (http://www.med.umich.edu/usrds/).

resulta em morte e esfoliação das células epiteliais tubulares, freqüentemente seguidas por sua regeneração com o restabelecimento da arquitetura normal, a lesão crônica causa a perda irreversível de néfrons. Em conseqüência, uma carga funcional maior é suportada por menos néfrons, o que se manifesta como um aumento da pressão de filtração glomerular e hiperfiltração. Por motivos não elucidados por completo, essa hiperfiltração compensatória, que pode ser interpretada como uma forma de *hipertensão* ao nível do néfron individual, predispõe à fibrose com a formação de tecido cicatricial **(esclerose glomerular)**. Como resultado, a velocidade de destruição e perda de néfrons aumenta, acelerando, assim, a progressão para **uremia**, o complexo de sintomas e sinais que ocorre quando a função renal residual é inadequada.

Devido à enorme reserva funcional dos rins, até 50% dos néfrons podem ser perdidos sem qualquer evidência a curto prazo de prejuízo funcional. Eis por que os indivíduos com dois rins sadios são capazes de doar um deles para transplante. Quando a TFG está mais reduzida, deixando apenas cerca de 20% da capacidade renal inicial, observa-se algum grau de azotemia (elevação dos níveis sanguíneos de produtos normalmente excretados pelos rins). Não obstante, a maioria dos pacientes pode ser assintomática, porque atingem um novo estado de equilíbrio, no qual os níveis sanguíneos de tais produtos não são altos o bastante para causar toxicidade franca. Contudo, mesmo nesse nível aparentemente estável de função renal, a evolução para o estágio terminal de insuficiência renal crônica encontra-se em progresso, acelerado pela hiperfiltração. Além do mais, como os pacientes com esse nível de TFG têm pouca reserva funcional, podem se tornar urêmicos facilmente, com qualquer estresse adicional (p. ex., infecção, obstrução, desidratação ou agentes nefrotóxicos) ou com qualquer estado de catabolismo associado a aumento do giro dos produtos que contêm nitrogênio com a redução da TFG.

### B. Patogênese da Uremia

A patogenia da insuficiência renal crônica deriva, em parte, de uma combinação dos efeitos tóxicos de (1) retenção dos produtos normalmente excretados pelos rins (p. ex., produtos do metabolismo das proteínas que contêm nitrogênio), (2) produtos normais, tais como os hormônios, então presentes em níveis aumentados, e (3) perda dos produtos normais do rim (p. ex., perda de eritropoietina).

A insuficiência excretora também resulta em deslocamentos de líquidos com aumento intracelular de $Na^+$ e água, bem como diminuição intracelular de $K^+$. Essas alterações podem contribuir para mudanças sutis na função de uma série de enzimas, sistemas de transporte e assim por diante.

Finalmente, a uremia tem numerosos efeitos sobre o metabolismo, que atualmente ainda não são bem compreendidos, tais como (1) diminuição da temperatura basal do corpo (talvez por causa da diminuição da atividade da ATPase de $Na^+$-$K^+$) e (2) atividade diminuída da lipase das lipoproteínas com aterosclerose acelerada.

## Manifestações clínicas

### A. Balanço de $Na^+$ e Estado de Volume

Os pacientes com insuficiência renal crônica, tipicamente, têm algum grau de excesso de $Na^+$ e água, refletindo a perda da via renal da excreção de sal e água. Um grau moderado de excesso de $Na^+$ e água pode ocorrer sem sinais objetivos de excesso do LEC. Entretanto, a ingestão continuada de $Na^+$ excessivo contribui para insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, ascite, edema periférico e ganho de peso. Por outro lado, a ingestão excessiva de água contribui para hiponatremia. Uma recomendação comum para o paciente com insuficiência renal crônica é evitar a ingestão excessiva de sal e restringir a ingestão de líquidos, de modo que ela se iguale ao débito urinário mais 500 m$\ell$ (perdas insensíveis). Podem ser feitos maiores ajustes no estado de volume através do uso de diuréticos (em um paciente que ainda produz urina) ou com diálise.

Como esses pacientes também têm deficiência dos mecanismos renais de conservação de sal e água, são mais sensíveis que o normal a perdas súbitas extra-renais de $Na^+$ e água (p. ex., vômitos, diarréia e sudorese aumentada, com febre). Nessas circunstâncias, desenvolvem mais facilmente depleção de LEC, deterioração ainda maior da função renal (que pode não ser reversível) e mesmo colapso vascular e choque. Os sintomas e sinais de secura das membranas mucosas, tontura, síncope, taquicardia e redução do enchimento venoso jugular sugerem a progressão da depleção de volume.

### B. Balanço de $K^+$

A hipercaliemia é um problema sério na insuficiência renal crônica, especialmente nos pacientes cuja TFG tenha caído abaixo de 5 m$\ell$/min. Acima desse nível, à medida que a TFG cai, o transporte de $K^+$ no túbulo distal, mediado pela aldosterona, aumenta de forma compensatória. Assim, um paciente

cuja TFG se situe entre 50 mℓ/min e 5 mℓ/min depende do transporte tubular, para manter o balanço de $K^+$. Por isso, o tratamento com diuréticos que poupam $K^+$, inibidores da ECA ou betabloqueadores — agentes que podem dificultar o transporte de $K^+$ mediado por aldosterona — pode precipitar hipercaliemia perigosa em um paciente com insuficiência renal crônica.

Os pacientes com diabetes melito (a principal causa de insuficiência renal crônica) podem ter uma síndrome de **hipoaldosteronismo hiporreninêmico**. Tal síndrome, também chamada de **acidose tubular renal tipo 4**, é uma condição na qual a falta de produção de renina pelos rins diminui os níveis de angiotensina II e, por isso, dificulta a secreção de aldosterona (Quadro 16.1). Em conseqüência, os pacientes acometidos são incapazes de compensar a queda da TFG pelo aumento do transporte de $K^+$ mediado por aldosterona e, por isso, têm relativa dificuldade de lidar com o $K^+$. Essa dificuldade manifesta-se, em geral, como hipercaliemia extrema mesmo antes que a TFG tenha caído abaixo de 5 mℓ/min.

Finalmente, do mesmo modo que os pacientes com insuficiência renal crônica são mais suscetíveis aos efeitos da sobrecarga de $Na^+$ ou de volume, também estão em risco maior de hipercaliemia em face de sobrecargas repentinas de $K^+$ de fontes endógenas (p. ex., hemólise, infecção, traumatismo) ou de fontes exógenas (p. ex., sangue estocado, alimentos ricos em $K^+$ ou medicamentos que contêm $K^+$).

## C. Acidose Metabólica

Na insuficiência renal crônica, a diminuição da capacidade de excretar ácido e de gerar tampões resulta em acidose metabólica. Na maioria dos casos, quando a TFG está acima de 20 mℓ/min, desenvolve-se acidose apenas moderada antes do restabelecimento de um novo estado de equilíbrio da produção e consumo de tampões. A queda no pH sanguíneo desses indivíduos pode ser corrigida, em geral, com 20 a 30 mmol (2 a 3 g) de bicarbonato de sódio VO diariamente. Entretanto, esses indivíduos são altamente suscetíveis a acidose no evento de súbita sobrecarga de ácido ou no início de distúrbios que aumentem a geração de sobrecarga ácida.

## D. Minerais e Ossos

Vários distúrbios do metabolismo do fósforo, do $Ca^{2+}$ e dos ossos são observados na insuficiência renal crônica em conseqüência de uma série complexa de eventos (Fig. 16.6). Os fatores-chave na patogênese desses distúrbios consistem em (1) diminuição da absorção de $Ca^+$ pelo intestino, (2) superprodução de PTH, (3) metabolismo da vitamina D desarranjado e (4) acidose metabólica crônica. Todos esses fatores contribuem para o aumento da reabsorção óssea. Podem ocorrer hipofosfatemia e hipermagnesemia através do uso abusivo de antiácidos captadores de fosfato e que contêm magnésio. A hiperfosfatemia contribui para o desenvolvimento de hipocalcemia e, assim, serve como um gatilho adicional para o hiperparatireoidismo secundário, elevando os níveis de PTH no sangue. O PTH sanguíneo elevado causa a depleção do $Ca^{2+}$ ósseo e contribui para a osteomalacia e osteoporose da insuficiência renal crônica (ver discussão adiante).

## E. Anormalidades Cardiovasculares e Pulmonares

A insuficiência cardíaca congestiva e o edema pulmonar são causados, mais comumente, por sobrecarga de volume e sal. Contudo, também é observada uma síndrome malcompreendida, envolvendo o aumento da permeabilidade da membrana capilar alveolar que pode resultar em edema pulmonar mesmo com pressões em cunha dos capilares pulmonares normais ou apenas levemente elevadas.

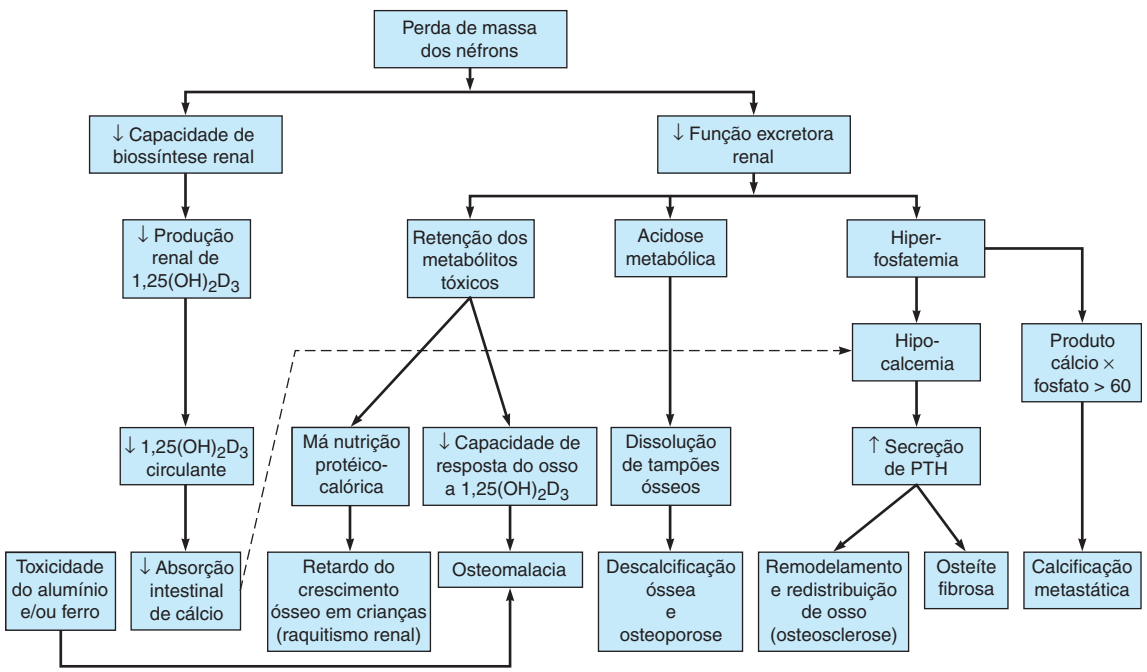



***Fig. 16.6*** **Patogênese das doenças ósseas na insuficiência renal crônica.** (Reproduzido, com autorização, de Brenner BM e Lazarus JM: Chronic renal failure. Em *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13ª ed., Isselbacher KJ *et al*. [editores]. McGraw-Hill, 1994.)

A hipertensão é um achado comum na insuficiência renal crônica, geralmente com base em sobrecarga de líquido e $Na^+$. Entretanto, a hiper-reninemia também é uma síndrome reconhecida, na qual a queda da perfusão renal desencadeia o excesso de produção de renina pelo rim insuficiente, e por isso, eleva a pressão sanguínea sistêmica.

A pericardite, resultante da irritação e inflamação do pericárdio por toxinas urêmicas, é uma complicação cuja incidência na insuficiência renal crônica está diminuindo graças à instituição mais precoce da diálise renal.

O aumento do risco cardiovascular ocorre em pacientes com insuficiência renal crônica e permanece sendo a principal causa de mortalidade nessa população, o que resulta em infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica. Os fatores de risco cardiovascular, nesses pacientes, incluem hipertensão, hiperlipidemia, intolerância à glicose, débito cardíaco elevado bem como calcificação valvar e miocárdica como uma conseqüência da elevação do produto $Ca^{2+} \times PO_4^3$ assim como de outros fatores menos caracterizados do ambiente urêmico.

## F. Anormalidades Hematológicas

Os pacientes com insuficiência renal crônica têm anormalidades acentuadas da contagem dos eritrócitos, da função dos leucócitos e dos parâmetros da coagulação. A anemia normocrômica, normocítica, com sintomas de apatia e fadiga fácil, bem como, tipicamente, hematócritos na faixa de 20 a 25%, é um aspecto constante. Deve-se, principalmente, à falta de produção de eritropoietina e à perda do seu efeito estimulador sobre a eritropoiese. Assim, os pacientes com insuficiência renal crônica, independentemente de sua situação quanto à diálise, mostram significativa melhora do hematócrito, quando tratados com eritropoietina (*epoetina alfa*). São causas adicionais de anemia os efeitos supressores sobre a medula óssea das toxinas urêmicas, fibrose da medula óssea devido à elevação sanguínea do PTH, efeitos tóxicos do alumínio (por antiácidos captadores de fosfato e soluções de diálise) e hemólise, bem como perda sanguínea GI, relacionados com a diálise (enquanto o paciente está sob o efeito anticoagulante da heparina).

Os pacientes com insuficiência renal crônica exibem hemostasia anormal, manifestada por aumento de equimoses, perda sanguínea aumentada em cirurgia e maior incidência de hemorragia GI e cerebrovascular espontânea (incluindo tanto acidentes vasculares hemorrágicos como hematomas subdurais). As anormalidades laboratoriais incluem tempo de sangramento prolongado, diminuição do fator III das plaquetas, agregação e adesividade das plaquetas anormais, bem como consumo de protrombina dificultado, nenhum das quais é reversível mesmo em pacientes dialisados satisfatoriamente.

A uremia está associada a aumento da suscetibilidade a infecções, o que se acredita dever-se à supressão dos leucócitos por toxinas urêmicas. A supressão parece ser maior para os linfócitos que para os neutrófilos, e parece afetar a quimiotaxia, resposta inflamatória aguda e hipersensibilidade retardada, mais que as outras funções dos leucócitos. Acredita-se, também, que acidose, hiperglicemia, má nutrição e hiperosmolalidade contribuam para a imunossupressão na insuficiência renal crônica. O caráter invasivo da diálise e o uso de agentes imunossupressores em pacientes com transplantes renais, igualmente contribuem para uma incidência aumentada de infecções.

## G. Anormalidades Neuromusculares

Os sintomas e sinais do SNC podem variar de distúrbios leves do sono e dificuldade de concentração mental, perda de memória, erros de julgamento e irritabilidade neuromuscular (manifestada como soluços, câibras, fasciculações e tremores) a asterixe, mioclonia, estupor, convulsões e coma na uremia em fase terminal. Asterixe manifesta-se como movimentos involuntários, semelhantes ao bater de asas, que ocorre quando os braços ficam estendidos com os punhos para trás, como se para *parar o trânsito*. Deve-se à alteração da condução nervosa na encefalopatia metabólica por uma grande variedade de causas, como insuficiência renal.

A neuropatia periférica (sensória mais que motora, maior nas extremidades inferiores que nas superiores), tipificada pela síndrome das pernas inquietas (sensação mal-localizada de desconforto e movimentos involuntários das extremidades inferiores), é um achado comum na insuficiência renal crônica e indicação importante para o início da diálise.

Os pacientes recebendo hemodiálise podem desenvolver toxicidade pelo alumínio, caracterizada por dispraxia da fala (incapacidade de repetir palavras), mioclonia, demência e convulsões. Da mesma forma, uma diálise aguda, agressiva pode resultar em síndrome de desequilíbrio, caracterizada por náuseas, vômitos, tontura, cefaléia e convulsões em um paciente com níveis de uréia no sangue muito elevados. Presumivelmente, esse é um efeito da alteração rápida do pH ou da osmolalidade no LEC, resultando em edema cerebral.

## H. Anormalidades GI

Até 25% dos pacientes com uremia têm doença ulcerosa péptica talvez em conseqüência de hiperparatireoidismo secundário. Uma variedade de outras anormalidades e síndromes GI é também descrita, tais como gastrenterite urêmica, caracterizada por ulcerações da mucosa com perda de sangue no paciente com insuficiência renal crônica, e um tipo característico de mau hálito (*fetor* urêmico) resultante da degradação da uréia em amônia pelas enzimas salivares.

Os achados GI inespecíficos em pacientes urêmicos incluem anorexia, soluços, náuseas, vômitos e diverticulose. Embora sua patogênese precisa não seja clara, muitos desses achados melhoram com a diálise.

## I. Anormalidades Endócrinas e Metabólicas

As mulheres com uremia têm baixos níveis de estrogênios, o que talvez explique a elevada incidência de amenorréia e a observação de que elas raramente são capazes de levar uma gravidez ao termo. A regularidade menstrual, porém não uma taxa mais alta de gestações bem-sucedidas, retorna tipicamente com as diálises freqüentes.

De forma similar, níveis baixos de testosterona, impotência, oligospermia e displasia de células germinais são achados comuns em homens com insuficiência renal crônica.

Finalmente, a insuficiência renal crônica elimina o rim como um local de degradação da insulina, aumentando, dessa forma, a vida média da insulina. Tipicamente, isso tem um efeito estabilizador em pacientes diabéticos cuja glicemia era difícil de controlar.

## J. Anormalidades Dermatológicas

Alterações cutâneas surgem de muitos dos efeitos já discutidos da insuficiência renal crônica. Os pacientes com insufi-

ciência renal crônica podem exibir palidez por causa da anemia, alterações da cor da pele relacionadas com a pigmentação por acúmulo de metabólitos ou coloração cinzenta resultante da hemocromatose causada por transfusões, equimoses e hematomas em conseqüência de anormalidades da coagulação, bem como prurido e escoriações causados por depósitos de $Ca^{2+}$ pelo hiperparatireoidismo secundário. Finalmente, quando as concentrações de uréia são extremamente altas, a evaporação do suor deixa um resíduo de uréia denominado *orvalho urêmico*.

### AUTO-AVALIAÇÃO

13. *O que é uremia?*
14. *Quais são os sintomas e sinais de uremia mais proeminentes?*
15. *Qual é o mecanismo pelo qual se desenvolvem alterações do sódio, potássio e volume na insuficiência renal crônica?*
16. *Quais são as causas mais comuns de insuficiência renal crônica?*

## GLOMERULONEFRITE E SÍNDROME NEFRÓTICA

### Apresentação clínica

Numerosos distúrbios resultam em alterações estruturais do glomérulo e se apresentam com alguma combinação dos seguintes achados: hematúria, proteinúria, TFG reduzida e hipertensão. Alguns desses distúrbios são específicos do rim, ao passo que outros são doenças sistêmicas, nas quais o rim é comprometido de forma primária ou proeminente.

Os distúrbios que resultam em doença glomerular, quer sejam, quer não manifestações de lesão sistêmica, enquadram-se em cinco categorias:

1. **Glomerulonefrite aguda**, na qual há um início abrupto de hematúria e proteinúria com redução da TFG bem como retenção de sal e água, seguidos por recuperação total da função renal. Os pacientes com glomerulonefrite aguda são um subgrupo daqueles com uma causa intra-renal de insuficiência renal aguda;
2. **Glomerulonefrite rapidamente progressiva**, na qual não ocorre a recuperação do distúrbio agudo. A piora da função renal resulta em insuficiência renal completa e irreversível dentro de semanas a meses. No início da evolução da glomerulonefrite rapidamente progressiva, esses pacientes podem ser classificados como tendo uma forma de insuficiência renal aguda. Mais tarde, com a progressão de sua insuficiência renal com o passar do tempo, apresentam todos os aspectos descritos para a insuficiência renal crônica;
3. **Glomerulonefrite crônica**, na qual o dano renal após a glomerulonefrite aguda progride lentamente por um período de anos, e resulta eventualmente em insuficiência renal crônica;
4. **Síndrome nefrótica**, manifestada como proteinúria acentuada, particularmente albuminúria (definida como excreção urinária de proteínas nas 24 h > 3,5 g), hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia e glóbulos de gordura na urina. A síndrome nefrótica pode ser ou isolada (p. ex., doença por lesão mínima) ou parte de alguma outra síndrome glomerular (p. ex., com hematúria e cilindros);
5. **Anormalidades urinárias assintomáticas**, tais como hematúria e proteinúria (em geral, em quantidades inferiores às que ocorrem na síndrome nefrótica), mas sem anormalidades funcionais associadas, tais como redução da TFG, edema ou hipertensão. Muitos pacientes com esses achados desenvolvem insuficiência renal crônica lentamente, durante décadas.

### Etiologia

A glomerulonefrite aguda ocorre, mais tipicamente, em associação a doenças infecciosas, classicamente infecções faríngeas ou cutâneas com certas cepas *nefritogênicas* de estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, mas também com outros patógenos (Quadro 16.10).

A glomerulonefrite rapidamente progressiva parece ser um grupo heterogêneo de distúrbios, os quais exibem aspectos patológicos comuns a várias categorias de vasculite necrosante (Quadro 16.11; ver também discussão adiante).

A glomerulonefrite crônica e a síndrome nefrótica também têm origem obscura. Por alguma razão, a deterioração renal progressiva, em pacientes com glomerulonefrite crônica, prossegue de forma lenta, mas inexorável, resultando em insuficiência renal crônica 20 anos depois da descoberta inicial de um sedimento urinário anormal.

Alguns casos de síndrome nefrótica são variantes da glomerulonefrite aguda, da glomerulonefrite rapidamente progressiva ou de glomerulonefrite crônica, na qual a proteinúria maciça é um aspecto de apresentação. Outros casos de síndrome nefrótica incidem na categoria de **doença de lesão mínima**, na qual todas as conseqüências patológicas derivam da proteinúria e não ocorre progressão para a lesão renal em fase terminal.

A causa mais comum de anormalidades urinárias assintomáticas é a **nefropatia IgA**, uma doença por complexos imunes, malcompreendida, caracterizada por depósito mesangial difuso de IgA. Outras causas estão listadas no Quadro 16.12.

***Quadro 16.10*** Causas de glomerulonefrite aguda[1, 2]

**Doenças infecciosas**
- Glomerulonefrite pós-estreptocócica*
- Glomerulonefrite pós-infecciosa não-estreptocócica
  - Bacterianas: endocardite infecciosa,* "nefrite de *shunt*", sepse,* pneumonia pneumocócica, febre tifóide, sífilis secundária e meningococemia
  - Virais: hepatite B, mononucleose infecciosa, caxumba, sarampo, varicela, ecovírus e vírus *coxsackie*
  - Parasitárias: malária e toxoplasmose

**Doenças multissistêmicas:** lúpus eritematoso sistêmico,* vasculite,* púrpura de Henoch-Schönlein* e síndrome de Goodpasture

**Doenças glomerulares primárias:** glomerulonefrite mesangiocapilar, doença de Berger (nefropatia IgA)* e glomerulonefrite proliferativa mesangial *pura*

**Várias:** síndrome de Guillain-Barré, irradiação do tumor de Wilms, vacina para difteria, coqueluche-tétano, doença do soro

[1]Reproduzido, com autorização, de Glassock RJ, Brenner BM: The major glomerulopathies. Em *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 12ª ed., Wilson JD *et al.* (editores). McGraw-Hill, 1991.
[2]As causas mais comuns estão assinaladas com asteriscos.

***Quadro 16.11*** Causas de glomerulonefrite rapidamente progressiva[1, 2]

**Doenças infecciosas**
- Glomerulonefrite pós-estreptocócica*
- Endocardite infecciosa*
- Sepse visceral oculta
- Infecção pelo vírus da hepatite B (com vasculite ou crioimunoglobulinemia)
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (?)

**Doenças multissistêmicas**
- Lúpus eritematoso sistêmico*
- Púrpura de Henoch-Schönlein*
- Vasculite necrosante sistêmica (inclusive granulomatose de Wegener)*
- Síndrome de Goodpasture*
- Crioimunoglobulinemia mista (IgG/IgM) essencial
- Neoplasias malignas
- Policondrite recidivante
- Artrite reumatóide (com vasculite)

**Fármacos**
- Penicilamina*
- Hidralazina
- Alopurinol (com vasculite)
- Rifampicina

**Doença glomerular primária ou idiopática**
- Glomerulonefrite em crescente idiopática*
  - Tipo I — com depósitos lineares de imunoglobulina (mediada por anticorpos anti-GBM)
  - Tipo II — com depósitos granulosos de imunoglobulina (mediada por complexos imunes)
  - Tipo III — com pouco ou nenhum depósito imune de imunoglobulina (*pauciimune*)
  - Induzida por anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, *forma frustra* de vasculite?
- Superposta sobre uma outra doença glomerular primária
  - Mesangiocapilar (glomerulonefrite membranoproliferativa)* (especialmente tipo II)
  - Glomerulonefrite membranosa*
  - Doença de Berger (nefropatia IgA)*

[1]Reproduzido, com autorização, de Glassock RJ, Brenner BM: The major glomerulopathies. Em *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12ª ed., Wilson JD *et al.* (editores). McGraw-Hill, 1991.
[2]As causas mais comuns estão assinaladas com asteriscos.

***Quadro 16.12*** Causas glomerulares das anormalidades urinárias assintomáticas[1, 2]

**Hematúria, com ou sem proteinúria**
- Doenças glomerulares primárias
  - Doença de Berger (nefropatia IgA)*
  - Glomerulonefrite mesangiocapilar
  - Outras hematúrias glomerulares primárias acompanhadas por proliferação mesangial *pura*, glomerulonefrite proliferativa focal e segmentar ou outras lesões
  - Doença da *membrana basal delgada* (*forma frustra* da síndrome de Alport?)
- Associada a doenças multissistêmicas ou hereditário-familiares
  - Síndrome de Alport e outras hematúrias familiares *benignas*
  - Doença de Fabry
  - Anemia falciforme
- Associada a infecções
  - Glomerulonefrite pós-estreptocócica em resolução*
  - Outras glomerulonefrites pós-infecciosas*

**Proteinúria não-nefrótica isolada**
- Doenças glomerulares primárias
  - Proteinúria *ortostática**
  - Glomerulosclerose focal e segmentar*
  - Glomerulonefrite membranosa*
- Associada a doenças multissistêmicas ou hereditário-familiares
  - Diabetes melito*
  - Amiloidose*
  - Síndrome da unha e patela

[1]Reproduzido, com autorização, de Glassock RJ, Brenner BM: The major glomerulopathies. Em *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12ª ed., Wilson JD *et al.* (editores). McGraw-Hill, 1991.
[2]As causas mais comuns estão assinaladas com asteriscos.

## Patologia e patogênese

As diferentes formas de glomerulonefrite e síndrome nefrótica representam, provavelmente, diferenças na natureza, extensão e causa específica da lesão renal mediada pelo sistema imune. Várias citocinas — em particular o fator 1 transformador de crescimento (TGF-1) e o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) — são sintetizadas por células mesangiais, incitando uma reação inflamatória em algumas formas de doença glomerular. Têm sido feitas associações clássicas entre a história natural e observações por definição microscópicas por fluorescência e eletrônicas (Fig. 16.4; Quadro 16.13). Contudo, como não se sabe exatamente de que modo ocorrem as diversas formas de lesão renal mediadas pelo sistema imune, cada categoria é descrita separadamente, com seus achados associados.

### A. Glomerulonefrite Aguda

A glomerulonefrite aguda pós-infecciosa deve-se ao ataque imunológico sobre o organismo infectante, no qual há uma reatividade cruzada entre um antígeno do agente infeccioso (p. ex., de estreptococos beta-hemolíticos do grupo A) e um antígeno do hospedeiro. O resultado é o depósito de complexos imunes e complemento (Fig. 16.4; Quadro 16.14) nos capilares glomerulares e no mesângio. Os sintomas e sinais ocorrem, tipicamente, 7 a 10 dias depois do início da infecção aguda, faringiana ou cutânea, e regridem durante semanas, após o tratamento da infecção.

### B. Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva

Enquanto a história natural da maioria dos casos de glomerulonefrite aguda inclui a resolução da doença renal subjacente, alguns casos exibem — freqüentemente de modo abrupto — uma forma de doença renal que progride rapidamente para insuficiência renal crônica durante um período de semanas a meses. Não é claro por que isto acontece em alguns pacientes, mas um aspecto patológico distinto em tais casos é a proliferação celular extracapilar, a qual envolve tipicamente 70% dos glomérulos. Também podem ser observadas lacunas e interrupções na membrana basal glomerular.

Os estudos de imunofluorescência permitem a distribuição em subgrupos em correlação com outros aspectos da doença. Cinco a 20% dos pacientes têm depósitos lineares de anticorpos anti-GBM nos glomérulos e tendência à hemoptise que lembra a síndrome de Goodpasture. Trinta a 40% possuem depósitos granulosos de imunoglobulina e um padrão de auto-anticorpos típico da granulomatose de Wegener (anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos). Os últimos pacientes tipicamente são mais velhos e apresentam mais sintomas constitucionais sistêmicos.

***Quadro 16.13*** Localização de depósitos densos à microscopia eletrônica na doença glomerular[1]

**Subepitelial**
- Depósitos (epimembranosos) amorfos
  - Nefropatia membranosa
  - Lúpus eritematoso sistêmico
- Corcovas
  - Glomerulonefrite pós-infecciosa aguda (p. ex., glomerulonefrite pós-estreptocócica, endocardite bacteriana)

**Intramembranosa**
- Nefropatia membranosa
- Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II

**Subendotelial**
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I
- Menos comumente, endocardite bacteriana, nefropatia IgA, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mista

**Mesangial**
- Glomerulonefrite focal
- Nefropatia IgA
- Púrpura de Henoch-Schönlein
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Glomerulonefrite pós-infecciosa aguda, leve ou em resolução

**Subepitelial e subendotelial**
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo III
- Glomerulonefrite pós-infecciosa

[1]Reproduzido, com autorização, de Rose, BD: Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of glomerular disease. Em *Pathophysiology of Renal Disease,* 2ª ed., McGraw-Hill, 1987.

***Quadro 16.14*** Fatores causais e mediadores de lesão glomerular[1]

**Fatores que afetam o depósito de complexos imunes**
- Resposta imune do hospedeiro
- Velocidade da depuração de complexos
- Formação de complexos *in situ*
- Carga antigênica ou de complexos
- Hemodinâmica renal

**Mediadores de lesão glomerular**
- Complemento
- Neutrófilos
- Macrófagos
- Plaquetas
- Aminas vasoativas
- Fibrina
- Linfocinas

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Rose, BD: Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of glomerular disease. Em *Pathophysiology of Renal Disease,* 2ª ed., McGraw-Hill, 1987.

### C. Glomerulonefrite Crônica

Alguns pacientes com glomerulonefrite aguda desenvolvem insuficiência renal crônica lentamente, durante um período de 5 a 20 anos. A proliferação celular, ou no mesângio ou nos capilares, é a marca patológica estrutural em alguns desses casos, ao passo que outros são notáveis pela obliteração dos glomérulos (**glomerulonefrite crônica esclerosante**, que se subdivide em focal e difusa), e outros, ainda, exibem depósitos protéicos subepiteliais irregulares com o envolvimento uniforme de glomérulos **(glomerulonefrite membranosa)**.

### D. Síndrome Nefrótica

Nos pacientes com síndrome nefrótica, o glomérulo pode aparecer intacto ou apenas sutilmente alterado sem um infiltrado celular como manifestação de inflamação. A imunofluorescência com anticorpos à imunoglobulina G (IgG) demonstra, freqüentemente, depósitos de complexos antígeno-anticorpo na membrana basal glomerular. No subgrupo dos pacientes com doença de lesão mínima, na qual a proteinúria é a única anormalidade do sedimento urinário, e em que (freqüentemente) não podem ser vistas alterações à microscopia óptica, a microscopia eletrônica revela a obliteração dos podócitos epiteliais (Quadro 16.15).

## Manifestações clínicas

Nas glomerulonefrites, a lesão da parede capilar glomerular resulta no vazamento das hemácias e proteínas, normalmente grandes demais para atravessar o capilar glomerular, para dentro do lúmen tubular renal, dando origem a hematúria e proteinúria.

Uma queda na TFG é a conseqüência, ou porque os capilares glomerulares são infiltrados por células inflamatórias, ou porque células contráteis (p. ex., células mesangiais) respondem a substâncias vasoativas, restringindo o fluxo sanguíneo de muitos capilares glomerulares.

Edema e hipertensão são conseqüências diretas da retenção de líquidos e sal secundária à queda da TFG e diante de um consumo excessivo de sal e água.

Observa-se uma queda transitória no complemento sérico como resultado do depósito de complexos imunes e complemento no glomérulo.

Um título elevado de anticorpos a antígenos estreptocócicos é observado nos casos associados a infecções por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. Uma outra característica da evolução clínica na glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica é um lapso de tempo entre os sinais clínicos de infecção e o desenvolvimento de sinais clínicos de nefrite.

Os pacientes com a síndrome nefrótica têm pressões osmóticas plasmáticas profundamente diminuídas por causa da perda das proteínas séricas na urina, o que resulta em depleção de volume intravascular e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona bem como do sistema nervoso simpático. A secreção de vasopressina também é aumentada. Tais pacientes têm, ainda, respostas renais alteradas ao peptídio natriurético atrial. Não obstante, podem desenvolver sinais de depleção do volume intravascular, tais como síncope, choque e insuficiência renal aguda, apesar de freqüentemente se mostrarem edemaciados ao exame clínico.

A hiperlipidemia associada à síndrome nefrótica parece ser um resultado da diminuição da pressão osmótica do plasma que estimula a síntese hepática e secreção das lipoproteínas de densidade muito baixa.

A perda de outras proteínas plasmáticas além da albumina, na síndrome nefrótica, pode se apresentar como: (1) um defeito na ação da opsonina sobre as bactérias e, assim, aumento da suscetibilidade a infecções (p. ex., como um resultado da perda de IgG); (2) hipercoagulabilidade (p. ex., resultante da deficiência de antitrombina III, de níveis reduzidos das proteínas C e S, de hiperfibrinogenemia e de hiperlipidemia); (3) um estado de deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário (p. ex., causado pela perda das proteínas ligadoras

***Quadro 16.15*** Manifestações clínicas e histológicos da síndrome nefrótica idiopática[1]

| Doença glomerular | Achados clínicos e laboratoriais distintivos | Aspectos morfológicos característicos |
|---|---|---|
| Doença de lesão mínima | A causa mais comum em crianças (75%); sensível aos esteróides ou ciclofosfamida (80% dos casos); não-progressiva; função renal normal; hematúria escassa | **MO:** normal<br>**IF:** negativa ou traços de IgM<br>**ME:** apagamento dos podócitos; sem depósitos imunes |
| Glomerulosclerose focal e segmentar | Hipertensão de início precoce; hematúria microscópica; insuficiência renal progressiva (75% dos casos) | **MO:** esclerose segmentar precoce em alguns glomérulos, com atrofia tubular; esclerose tardia da maioria dos glomérulos<br>**IF:** IgM, C3, focal e segmentar<br>**ME:** fusão dos processos podais, esclerose, hialinização |
| Nefropatia membranosa | A causa mais comum em adultos (40 a 50%); pico de incidência entre a quarta e a sexta décadas; masculino: feminino, de 2 a 3:1; hematúria microscópica (55%); hipertensão precoce (30%); remissão espontânea (20%); insuficiência renal progressiva (30 a 40%) | **MO:** inicialmente, normal; tardiamente, espessamento da GBM<br>**IF:** grânulos de IgG e C3<br>**ME:** depósitos subendoteliais e expansão da GBM |
| Glomerulonefrite membranoproliferativa | Pico de incidência entre a segunda e a terceira décadas; aspectos mistos de nefrose e nefrite; lentamente progressiva na maioria dos casos; rapidamente, em alguns; hipocomplementemia | **MO:** glomérulos hipercelulares com a duplicação da GBM ("trilhos de trem")<br>**IF:** tipo I, C3 difuso, IgG e IgM variáveis; tipo II, C3 na parede capilar e nódulos mesangiais<br>**ME:** tipo I, depósitos imunes subendoteliais; tipo II, GBM densa |

ME, microscopia eletrônica; GBM, membrana basal glomerular; IF, imunofluorescência; MO, microscopia óptica.
[1]Reproduzido, com autorização, de Glassock RJ, Brenner BM: The major glomerulopathies. Em *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 13ª ed., Isselbacher KJ *et al.* (editores). McGraw-Hill, 1994; e de Luke RG *et al.*: Nephrology and hypertension: Clinical and histologic features of idiopathic nephrotic syndrome. Em *Medical Knowledge Self-Assessment Program IX.* American College of Physicians, 1992.

da vitamina D); (4) testes da função tireoidiana alterados sem qualquer anormalidade real da tireóide (resultantes de níveis reduzidos da globulina ligadora da tiroxina).

## AUTO-AVALIAÇÃO

17. *Quais são as categorias de glomerulonefrite e quais os seus aspectos comuns e distintivos?*
18. *Quais são as conseqüências fisiopatológicas da síndrome nefrótica?*

# LITÍASE RENAL

## Apresentação clínica

Os pacientes com cálculos renais apresentam-se com dor no flanco e hematúria, com ou sem febre. Conforme o nível de localização do cálculo e a anatomia subjacente do paciente (p. ex., se apenas um rim está funcionando ou se há doença renal significativa preexistente), a apresentação pode ser complicada por obstrução (Quadro 16.16) com a produção de urina diminuída ou ausente.

## Etiologia

Embora uma variedade de distúrbios possa resultar no desenvolvimento de cálculos renais (Quadro 16.17), pelo menos 75% desses contêm cálcio. A maioria dos casos de cálculos de cálcio deve-se à hipercalciúria idiopática, sendo hiperuricosúria e hiperparatireoidismo as outras causas principais. Os cálculos de ácido úrico, são tipicamente causados por hiperuricosúria, especialmente em pacientes com história de gota ou ingestão excessiva de purina (p. ex., dieta rica em carnes). O transporte defeituoso de aminoácidos, como ocorre na cistinúria, pode resultar na formação de cálculos. Finalmente, os cálculos de estruvita, compostos

***Quadro 16.16*** Causas mecânicas comuns de obstrução do trato urinário[1]

**Ureter**
- Estreitamento ou obstrução da junção ureteropélvica
- Estreitamento ou obstrução da junção ureterovesical
- Ureterocele
- Ureter retrocava
- Cálculos
- Inflamação
- Traumatismo
- Fragmentação das papilas
- Tumor
- Coágulos sanguíneos
- Cristais de ácido úrico
- Útero gravídico
- Fibrose retroperitonial
- Aneurisma aórtico
- Liomiomas uterinos
- Carcinomas de útero, próstata, bexiga, cólon, reto
- Linfoma retroperitonial
- Ligadura cirúrgica acidental

**Saída da bexiga**
- Obstrução do colo vesical
- Ureterocele
- Hipertrofia prostática benigna
- Câncer de próstata
- Câncer de bexiga
- Cálculos
- Neuropatia diabética
- Doença da medula espinhal
- Carcinomas de cérvice, cólon
- Traumatismo

**Uretra**
- Valvas da uretra posterior
- Valvas da uretra anterior
- Estreitamento
- Estenose do meato
- Fimose
- Estreitamento
- Tumor
- Cálculos
- Traumatismo

[1]Reproduzido, com autorização, de Seifter JL, Brenner BM: Urinary tract obstruction. Em *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 14ª ed., Fauci AS *et al.* (editores). McGraw-Hill, 1998.

***Quadro 16.17*** Principais causas dos cálculos renais[1]

| Causas e tipos de cálculo | Todos os cálculos (%) | Ocorrência de causas específicas[2] | Proporção M:F | Etiologia | Diagnóstico | Tratamento[4] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Cálculos de cálcio** | 75 a 85% | | 2:1 a 3:1 | | | |
| Hipercalciúria idiopática | | 50 a 55% | 2:1 | Hereditária (?) | Normocalcemia, hipercalciúria[3] inexplicável | Agentes diuréticos tiazídicos |
| Hiperuricosúria | | 20% | 4:1 | Dieta | Ácido úrico urinário > 750 mg/24 h (mulheres), > 800 mg/24 h (homens) | Alopurinol ou dieta |
| Hiperparatireoidismo primário | | 5% | 3:10 | Neoplasia | Hipercalcemia inexplicável | Cirurgia |
| Acidose tubular renal distal | | Rara | 1:1 | Hereditária | Acidose hiperclorêmica, pH urinário mínimo > 5,5 | Reposição de álcalis |
| Hiperoxalúria intestinal | | ≈ 1 a 2% | 1:1 | Cirurgia intestinal | Oxalato urinário > 50 mg/24 h | Colestiramina ou carga oral de cálcio |
| Hiperoxalúria hereditária | | Rara | 1:1 | Hereditária | Oxalato urinário e ácido glicólico ou L-glicérico aumentados | Fluidos e piridoxina |
| Litíase idiopática | | 20% | 2:1 | Desconhecida | Nenhum dos acima | Fosfato oral, fluidos |
| **Cálculos de ácido úrico** | 5 a 8% | | | | | |
| Gota | | ≈ 50% | 3:1 a 4:1 | Hereditária | Diagnóstico clínico | Álcalis para elevar o pH urinário |
| Idiopática | | ≈ 50% | 1:1 | Hereditária (?) | Cálculos de ácido úrico, sem gota | Alopurinol, se o ácido úrico urinário diário for acima de 1.000 mg |
| Desidratação | | ? | 1:1 | Hábito intestinal | História e perda líquida intestinal | Álcali, líquidos e reversão da causa |
| Síndrome de Lesch-Nyhan | | Rara | Homens | Hereditária | Redução do nível de hipoxantina-guanina fosforribosil transferase | Alopurinol |
| Tumores malignos | | Rara | 1:1 | Neoplasia | Diagnóstico clínico | Alopurinol |
| **Cálculos de cistina** | 1% | | 1:1 | Hereditária | Tipo de cálculo; excreção de cistina elevada | Líquidos em abundância; álcali; penicilamina, se necessário |
| **Cálculos de estruvita** | 10 a 15% | | 2:10 | Infecção | Tipo de cálculo | Agentes antimicrobianos e cirurgia criteriosa |

[1]Reproduzido, com autorização, de Asplin JR, Coe FL, Favus MJ: Nephrolithiasis. Em *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 14ª ed., Fauci AS *et al.* (editores). McGraw-Hill, 1998.
[2]Os valores são porcentagens de pacientes dentro de cada categoria de cálculo que mostram cada causa específica.
[3]Cálcio urinário superior a 300 mg/24 h (homens), 250 mg/24 h (mulheres) ou 4 mg/kg/24 h (qualquer dos sexos). Hipertireoidismo, síndrome de Cushing, sarcoidose, tumores malignos, imobilização, intoxicação por vitamina D, doença óssea rapidamente progressiva e doença de Paget causam hipercalciúria, devendo ser afastados no diagnóstico de hipercalciúria idiopática.
[4]Além de líquidos e restrição protéica na dieta a linha-mestra da terapia, na maioria das formas de doença por cálculos.

de magnésio, amônio e sais de fosfato, são uma conseqüência de infecção do trato urinário, crônica ou recorrente, por microrganismos produtores de urease (tipicamente, *Proteus*).

## Patologia e patogênese

A litíase renal resulta de alterações da solubilidade de várias substâncias na urina, de tal forma que haja nucleação e precipitação de sais. Vários fatores podem gerar o desequilíbrio em favor da formação de cálculos.

A desidratação favorece a formação de cálculos, e uma alta ingestão de líquidos que mantenha um volume urinário diário de 2 $\ell$ ou mais parece ser protetora. Contudo, o mecanismo preciso dessa proteção é desconhecido. As hipóteses consistem em diluição de substâncias desconhecidas, que predisponham à formação de cálculos, e redução do tempo de trânsito de $Ca^{2+}$ através do néfron, minimizando a probabilidade de precipitação.

Uma dieta rica em proteínas predispõe à formação de cálculos em indivíduos suscetíveis. Uma sobrecarga protéica na dieta

causa acidose metabólica transitória e um aumento da TFG. Embora o $Ca^{2+}$ sérico não se mostre elevado de forma detectável, há provavelmente aumento transitório da reabsorção de cálcio dos ossos, elevação da filtração glomerular de cálcio e inibição da reabsorção de cálcio no túbulo distal. Esse efeito parece ser maior em indivíduos com tendência conhecida a litíase do que em controles normais.

Uma dieta rica em $Na^+$ predispõe à excreção de $Ca^{2+}$ e formação de cálculos de oxalato de cálcio, ao passo que uma ingestão dietética com pouco $Na^+$ tem o efeito oposto. Além disso, a excreção urinária de $Na^+$ aumenta a saturação de urato monossódico, que pode atuar como um nicho para a cristalização do $Ca^{2+}$.

Apesar do fato de que a maioria dos cálculos é de oxalato de cálcio, a concentração de oxalato na dieta geralmente é muito baixa para justificar a recomendação de que se evite o oxalato, a fim de prevenir a formação de cálculo. Similarmente, a restrição de cálcio, no passado uma recomendação dietética capital para os indivíduos com tendência a cálculos de cálcio, só é benéfica para o subgrupo de pacientes cuja hipercalciúria depende da dieta. Nos outros, a diminuição de cálcio na dieta pode, na verdade, aumentar a absorção de oxalato e predispor à litíase.

Há vários anos, tem sido observada uma associação entre hipertensão essencial (Cap. 11), hipercalciúria e cálculos renais. Entretanto, a base fisiopatológica para esta associação é obscura. Uma hipótese é que um defeito genético comum resulte em balanço defeituoso de $Ca^{2+}$ e $Na^+$, iniciando processos fisiopatológicos distintos que resultem em litíase renal ou hipertensão ou, em alguns casos, ambas.

Vários fatores protegem contra a formação de cálculos. Em ordem decrescente de importância, os líquidos, citrato, magnésio e fibras dietéticas parecem ter um efeito protetor. O citrato pode prevenir a formação de cálculos ao provocar a quelação do cálcio em solução e formar complexos altamente solúveis em comparação com o oxalato e fosfato de cálcio. Embora tenha sido demonstrado que a suplementação farmacológica da dieta com citrato de potássio aumente o citrato e pH urinários, bem como diminua a incidência da formação recorrente de cálculos, ainda não foram pesquisados os benefícios de uma dieta natural rica em citrato. Contudo, alguns estudos sugerem que os vegetarianos têm uma incidência mais baixa de formação de cálculos. Presumivelmente, eles evitam o efeito promotor de litíase dos níveis altos de proteína e $Na^+$ na dieta, em combinação com o efeito protetor de fibras e outros fatores.

A formação de cálculos dentro da pelve renal, por si só, é indolor, até que um fragmento se desprenda e viaje ureter abaixo, precipitando a cólica ureteral. Hematúria e lesão renal podem ocorrer na ausência de dor.

## Manifestações clínicas

A dor associada a cálculos renais deve-se à distensão do ureter, da pelve renal ou da cápsula renal. A gravidade da dor está relacionada com o grau de distensão que ocorre, e, assim, é extremamente intensa na obstrução aguda. Anúria e azotemia são sugestivas de obstrução bilateral ou de obstrução unilateral de um só rim funcional. A dor, a hematúria e mesmo a obstrução ureteral, causadas por um cálculo renal, são tipicamente autolimitadas. A eliminação do cálculo geralmente requer apenas a administração de líquidos, repouso no leito e analgesia. As principais complicações são (1) hidronefrose e lesão renal permanente em conseqüência da obstrução completa de um ureter, com o resultante acúmulo de urina e elevação de pressão; (2) infecção ou formação de abscesso acima de um cálculo, que provoca obstrução parcial ou completa, o que pode destruir rapidamente o rim comprometido; (3) lesão renal subseqüente a litíase renal repetida; e (4) hipertensão resultante da produção aumentada de renina pelo rim obstruído.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**19.** *Como se apresentam os pacientes com cálculos renais?*

**20.** *Por que se formam os cálculos renais?*

**21.** *Quais são as categorias comuns de cálculos renais (por composição)?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Jonathan Fuchs, MD, MPH*

### CASO 55

*Mulher sadia, de 26 anos de idade, sofreu lesão significativa por esmagamento de sua extremidade superior direita, enquanto trabalhava numa obra de construção. Foi levada ao setor de emergência e, subseqüentemente, submetida a cirurgia de reconstrução com a colocação de pinos, tendo recebido antibióticos de largo espectro no período perioperatório. Sua pressão arterial permaneceu normal durante toda a evolução hospitalar. No segundo dia de internação, um médico clínico notou um aumento acentuado de sua creatinina de 0,8 para 1,9 mg/dℓ. Seu débito urinário caiu para 20 mℓ/h. A creatinocinase sérica foi solicitada, tendo sido relatada como sendo de 3.400 unidades/ℓ.*

Questões

**A.** *Quais são as causas primárias da insuficiência renal aguda dessa paciente? Como deveria ser classificada sua insuficiência renal (como pré-renal, intra-renal ou pós-renal)?*

**B.** *Qual seria a osmolaridade urinária esperada? E a excreção fracionada de sódio esperada?*

**C.** *Como deveria ser tratada?*

### CASO 56

*Mulher obesa, de 58 anos de idade, hipertensão, diabetes tipo 2 e insuficiência renal crônica, é internada no hospital após uma fratura do colo direito do fêmur sofrida em uma queda. Recentemente, vinha se queixando de fadiga, e foi iniciado tratamento com injeções subcutâneas de eritropoietina. Seus outros medicamentos incluem um inibidor da enzima conversora da angiotensina, um betabloqueador, um diurético, suplementação de cálcio e insulina. Ao interrogatório sistemático, relata formigamento discreto em suas extremidades inferiores. Ao exame físico, sua pressão arterial é de 148/60 mmHg. Está orientada e*

*é capaz de responder adequadamente às perguntas. Não há evidências de distensão venosa jugular nem de ruído de atrito pericárdico. Seus pulmões mostram-se limpos, e sua extremidade inferior direita encontra-se sob tração de Buck em preparação para cirurgia. Asterixe está ausente.*

Questões

**A.** *Descreva a patogênese da doença óssea na insuficiência renal crônica. Como isso poderia explicar sua probabilidade aumentada de sofrer uma fratura após uma queda?*

**B.** *Por que a terapia com eritropoietina foi iniciada?*

**C.** *Qual é o significado de um ruído de atrito pericárdico na situação de insuficiência renal crônica?*

## CASO 57

*Homem com 40 anos de idade, com linfoma de Hodgkin, é internado no hospital por causa de anasarca. Não tem história pregressa conhecida de doença renal, hepática ou cardíaca. Sua creatinina sérica está discretamente elevada, em 1,4 mg/dℓ. A albumina sérica é de 2,8 g/dℓ. As provas da função hepática encontram-se normais. O exame sumário de urina não demonstra cilindros hemáticos nem leucocitários, mas se observa proteinúria de 3+, e a coleta de urina de 24 h mostra uma excreção de proteína de 4 g/24 h. É diagnosticado como tendo síndrome nefrótica, e uma biopsia renal é sugestiva de doença de lesão mínima. Esteróides e diuréticos são iniciados com a melhora gradual do edema. A evolução no hospital é complicada por trombose venosa profunda da panturrilha e coxa esquerdas que requer o uso de anticoagulante.*

Questões

**A.** *Esse paciente sofre de edema corporal generalizado (anasarca). Por qual mecanismo se forma o edema?*

**B.** *Quais são os aspectos morfológicos característicos, verificados na doença de lesão mínima? Como essa difere das outras formas de glomerulonefrite?*

**C.** *Como a síndrome nefrótica predispõe o paciente à doença tromboembólica?*

## CASO 58

*Homem branco de 48 anos de idade apresenta-se no setor de emergência com dor incessante no flanco direito. Nega disúria ou febre. Relata, sim, náuseas significativas sem vômitos. Nunca sentiu algo semelhante anteriormente. Ao exame, está afebril, e sua pressão arterial é de 160/80 mmHg com uma freqüência do pulso de 110/min. Está se retorcendo na maca, incapaz de achar uma posição confortável. Seu flanco direito encontra-se levemente doloroso à palpação, e o exame abdominal é normal. O exame sumário de urina é significativo por 1+ de sangue, e a microscopia do sedimento revela 10 a 20 hemácias por campo de grande aumento. Suspeita-se de nefrolitíase, e o paciente recebe hidratação venosa e analgésico com alívio temporário.*

Questões

**A.** *Qual é a causa mais provável da litíase renal desse paciente?*

**B.** *Descreva suas instruções ao paciente por ocasião da alta, refletindo sobre a patogênese da litíase renal.*

**C.** *Por que esse distúrbio é doloroso?*

# BIBLIOGRAFIA


### Geral

Goodman WG *et al*: Vascular calcification in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43:572.

Klahr S, Morrissey J: Obstructive nephropathy and renal fibrosis. Am J Physiol Renal Physiol 2002; 283:F861.

Lamb EJ *et al*: Kidney function in older people: Pathology, assessment and management. Clin Chim Acta 2003; 334:25.

Melk A: Senescence of renal cells: Molecular basis and clinical applications. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:2474.

Tremblay R: Approach to managing elevated creatinine. Can FamPhysician 2004; 50:735.

### Insuficiência renal aguda

Andeucci M *et al*: Edema and acute renal failure. Semin Nephrol 2001; 21:251.

Carvounis CP *et al*: Significance of fractional excretion of urea inthe differential diagnosis of acute renal failure. Kidney Int 2004; 62:2223.

De Vriese AS, Bourgeois M: Pharmacologic treatment of acuterenal failure in sepsis. Curr Opin Crit Care 2003; 9:474.

Merten GL *et al*: Prevention of contrast-induced nephropathy withsodium bicarbonate: A randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:2328.

Molitoris BA, Sutton TA: Endothelial injury and dysfunction: Rolein the extension phase of acute renal failure. Kidney Int 2004; 66:496.

Ronco C *et al*: Effects of different doses of continuous veno-venoushaemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomized trial. Lancet 2000; 356:26.

Schiffl H *et al*: Daily hemodialysis and the outcome of acute renalfailure. N Engl J Med 2002; 346:305.

Schrier RW, Wang W: Acute renal failure and sepsis. N Engl JMed 2004; 351:159.

### Insuficiência renal crônica

Block GA *et al*: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 2004; 350:1516.

Eknoyan G *et al*: Effect of dialysis dose and membrane flux inmaintenance hemodialysis. N Engl J Med 2002; 347:2010.

Go AS *et al*: Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351:1296.

Szczech LA: The impact of calcimimetic agents on the use of different classes of phosphate binders: Results of recent clinical trials. Kidney Int Suppl 2004; 90:S46.

### Glomerulonefrite

Bartosik LP *et al*: Predicting progression in IgA nephropathy. Am JKidney Dis 2001; 38:728.

Contreras G *et al*: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004; 350:971.

Remuzzis G *et al*: Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. Lancet 2002; 360:923.

### Litíase renal

Borghi L *et al*: Comparison of two diets for prevention of recurrentstones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med 2002; 346:77.

Lerolle N *et al*: Risk factors for nephrolithiasis in patients with familial idiopathic hypercalciuria. Am J Med 2002; 113:99.

# Distúrbios das paratireóides e do metabolismo do cálcio

17

*Dolores M. Shoback, MD e Deborah E. Sellmeyer, MD*

Este capítulo apresenta uma visão geral dos principais hormônios envolvidos na regulação do cálcio, fosfato e no metabolismo mineral dos ossos, como o **hormônio da paratireóide,** a **vitamina D** — principalmente o metabólito 1,25-$(OH)_2$ vitamina D (1,25-diidroxicolecalciferol) — a **calcitonina** e o **fator de crescimento derivado do fibroblasto (FCF)-23**. O ciclo de remodelagem do osso é descrito como base para o entendimento do equilíbrio normal dos minerais bem como da patogênese dos distúrbios minerais e da doença óssea metabólica. Os sinais e sintomas causados pelo excesso ou pela deficiência dos hormônios calciotrópicos são descritos juntamente com as histórias naturais do **hiperparatireoidismo primário,** da **hipercalcemia hipocalciúrica familiar (benigna)**, da **hipercalcemia maligna**, das diferentes formas de **hipoparatireoidismo** e do **carcinoma medular da tireóide**. Duas das causas mais comumente encontradas da perda de massa óssea — a **osteoporose** e a **osteomalacia** — são revistas juntamente com as atuais teorias das suas respectivas patogêneses.

## REGULAÇÃO NORMAL DO METABOLISMO DO CÁLCIO

### GLÂNDULAS PARATIREÓIDES

#### Anatomia

As glândulas paratireóides normais pesam, cada uma, 30 a 40 mg e apresentam coloração desde o cinza até o amarelo-acinzentado. Cada indivíduo possui normalmente quatro glândulas, de modo que a média da massa tissular da paratireóide total no adulto situa-se entre 120 e 160 mg.

O par superior das glândulas paratireóides se origina da quarta bolsa branquial no embrião. Essas glândulas localizam-se próximo ao ponto de interseção da artéria tireóidea média com o nervo laríngeo recorrente. As glândulas paratireóides superiores podem estar presas na parte posterior da cápsula tireóidea ou, raramente, contidas na própria glândula tireóide. São localizações alternativas a fenda traqueoesofágica e o espaço retroesofágico. O fornecimento de sangue às glândulas paratireóides superiores é feito pela artéria tireóidea inferior ou, menos comumente, pela artéria tireóidea superior.

As glândulas paratireóides inferiores se desenvolvem a partir da terceira bolsa branquial da mesma forma que o timo. Essas glândulas se localizam tipicamente sobre o ou próximo ao pólo inferior da glândula tireóide lateralmente à traquéia. As glândulas inferiores recebem o suprimento sanguíneo das artérias tireóideas inferiores. A localização das glândulas paratireóides inferiores é variável. Quando são glândulas ectópicas, costumam ser encontradas em associação ao tecido tímico remanescente. Uma localização comum das glândulas ectópicas é o mediastino anterior. São localizações ectópicas menos comuns a bainha carotídea, o pericárdio e a submucosa faríngea. Cerca de 10% das pessoas possuem glândulas paratireóides adicionais (excedentes).

#### Histologia

A glândula paratireóide é composta por três diferentes tipos celulares: células principais, células claras e células oxifílicas. As **células principais** são menores em diâmetro (4 a 8 μm), apresentam núcleos centrais e são consideradas responsáveis pela síntese e secreção do **hormônio da paratireóide (HPT)**. No seu estado ativo, apresentam um retículo endoplasmático proeminente e densas regiões de Golgi, onde o HPT é sintetizado e armazenado para a secreção. As **células claras** provavelmente são as células principais com um conteúdo aumentado de glicogênio. As **células oxifílicas** aparecem nas glândulas paratireóides após a puberdade. São maiores do que as células principais (6 a 10 μm), e o seu número aumenta com a idade. Não se sabe se tais células secretam HPT e se são derivadas das células principais.

A glândula paratireóide do adulto normal contém gordura. A contribuição relativa de gordura para a massa glandular aumenta com a idade e pode alcançar 60 a 70% do volume da glândula na velhice. Se ocorrerem hiperplasia ou alterações adenomatosas, o componente de gordura da glândula diminuirá significativamente.

#### Fisiologia

Cerca de 99% do cálcio total do corpo são encontrados no esqueleto e nos dentes; o restante está nos fluidos extracelulares. O cálcio se apresenta nesses fluidos sob três formas: ionizado, ligado à proteína e complexado. Cerca de 47% do cálcio total do corpo se encontram ligados à proteína, predominantemente à albumina, mas também às globulinas. Uma fração similar fica ionizada. O restante é complexado aos íons orgânicos, tais como o citrato, fosfato e bicarbonato. O cálcio ionizado do soro controla as funções celulares vitais, como a contração muscular, transmissão neuromuscular e coagulação sanguínea. A ligação do cálcio à albumina depende do pH, aumentando com a alcalose e diminuindo com a acidose. Por isso, se o cálcio ionizado estiver baixo, a acidose tenderá a proteger a hipocalcemia sintomática. De forma oposta, a alcalose predisporá à hipocalcemia sintomática.

Os níveis circulantes de HPT podem se alterar em segundos, após uma variação no cálcio sérico. As taxas secretoras de HPT estão relacionadas com o cálcio ionizado do soro em uma relação sigmóide inversa (Fig. 17.1). Concentrações

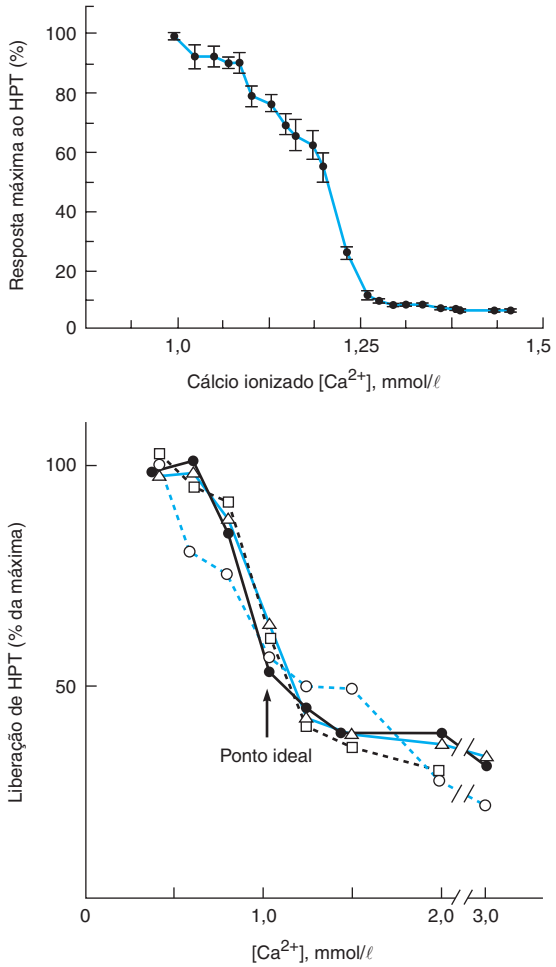



***Fig. 17.1*** Relação sigmóide inversa entre a liberação do hormônio da paratireóide e a concentração de cálcio extracelular em estudos feitos em humanos (painel superior) e células da paratireóide humana *in vitro* (painel inferior). Os estudos mostrados no painel superior foram realizados por infusão de cálcio e do quelante de cálcio EDTA em indivíduos normais. O HPT intacto do soro foi avaliado por ensaio imunorradiométrico de dois locais. No painel inferior, o HPT foi medido no sobrenadante das células paratireóides *in vitro* por um ensaio para HPT intacto. O ponto médio entre as taxas secretoras máxima e mínima é definido como o ponto ideal para a secreção. (Reproduzido, com autorização, de Brown E: Extracelular $Ca^{2+}$ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of $Ca^{2+}$ and other íons as extracellular [first] messengers. Physiol Rev 1991;71:371.)

baixas de cálcio ionizado levam a secreção ao máximo, enquanto aumentos no cálcio anulam a produção e liberação de HPT. A secreção de HPT é extremamente sensível a variações muito pequenas na concentração de cálcio, as quais levam a efeitos substanciais na taxa de síntese e liberação do hormônio.

O receptor de cálcio da membrana plasmática, expresso pelas células da paratireóide, detecta alterações na concentração de cálcio extracelular. Esse receptor é ativado por elevações na concentração de cálcio e se acopla a vias intracelulares que finalmente levam à inibição da secreção do hormônio (Fig. 17.2) e proliferação das células da paratireóide. Além da glândula paratireóide, os receptores de cálcio são expressos no rim, nas células C da tireóide, no cérebro e em outros tecidos. A hipocalcemia crônica também é um estímulo à proliferação das células da paratireóide, o que eventualmente resulta em hiperplasia glandular. O HPT é produzido pelas glândulas paratireóides como molécula precursora de 115 aminoácidos (pré-pró-HPT) clivada sucessivamente no interior da célula para formar o peptídio maduro de 84 aminoácidos HPT(1-84) (Fig. 17.3). Essa forma do hormônio é armazenada no interior de grânulos secretores e liberada na circulação. O HPT(1-84) é a forma biologicamente ativa nas células-alvo e possui meia-vida muito curta *in vivo*, de aproximadamente 10 min. O HPT(1-84) é metabolizado no fígado e em outros tecidos até as formas das regiões média e carboxiterminal, que provavelmente são biologicamente inativas. Esses fragmentos circulantes se acumulam até níveis muito elevados em pacientes com insuficiência renal, pois o rim representa importante local do corpo para a depuração de HPT. Diversos ensaios para o HPT "intacto", usados clinicamente, avaliam o HPT(1-84) por meio de métodos imunorradiométricos ou imunoquimioluminométricos que empregam dois anticorpos: um dirigido contra um epítopo aminoterminal, marcado, e o outro dirigido contra um epítopo carboxiterminal do HPT(1-84), que fica imobilizado (Fig. 17.4). Sabe-se, hoje, que ensaios dirigidos para o HPT "intacto" também detectam fragmentos do hormônio truncados na região aminoterminal, como o HPT(7-84) que se acumula particularmente no soro dos pacientes urêmicos. Estima-se que 30 a 50% do "HPT intacto" circulante em soros urêmicos possa se referir a esses fragmentos aminoterminais, fato que levou ao desenvolvimento de ensaios dirigidos ao "HPT total" que detecta apenas o HPT(1-84), pois o anticorpo aminoterminal desses ensaios reconhece apenas os primeiros seis aminoácidos do HPT(1-84). Esses ensaios refletem mais precisamente o HPT bioativo secretado, produzido por esses pacientes (Fig. 17.4).

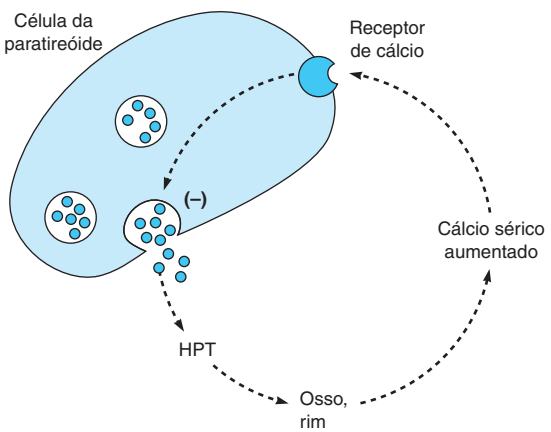



***Fig. 17.2*** Seqüência de eventos pela qual a concentração do íon cálcio é percebida pelo receptor de cálcio da célula da paratireóide. A ativação desse receptor é eventualmente acoplada, através das vias intracelulares de transdução de sinal, à inibição da secreção do hormônio da paratireóide (HPT) e à proliferação da célula da paratireóide. (Reproduzido, com autorização, de Taylor R: A new receptor for calcium íons. J NIH Res 1994;6:25.)

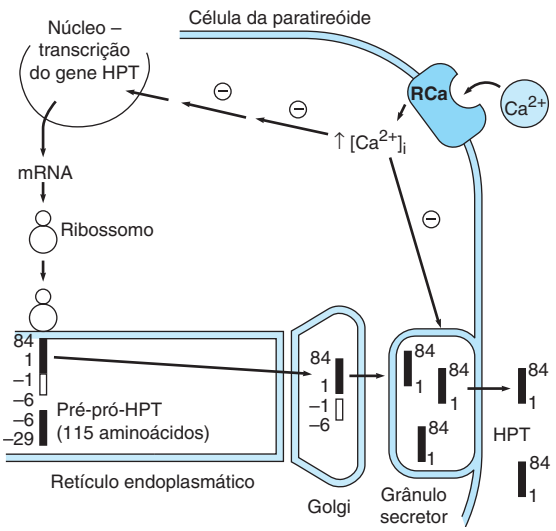



***Fig. 17.3*** Eventos biossintéticos na produção do hormônio da paratireóide (HPT) no interior das células da paratireóide. O gene pré-pró-HPT é transcrito no seu RNAm, traduzido nos ribossomos em pré-pró-HPT (aminoácidos –29 a +84). A pré-seqüência é removida no interior do retículo endoplasmático, levando ao pró-HPT (–6 a +84). Um fragmento adicional de seis aminoácidos é removido no Golgi. O HPT maduro(1-84), liberado a partir do Golgi, é armazenado nos grânulos secretores e liberado na circulação em condição de hipocalcemia. O receptor de cálcio (RCa) é capaz de detectar alterações no cálcio extracelular que afetam tanto a liberação de HPT quanto a transcrição do gene pré-pró-HPT. Concentrações elevadas de cálcio extracelular também promovem a degradação intracelular de HPT. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Habener JF *et al.*: Biosynthesis of parathyroid hormone. Recent Prog Horm Res 1977;33:249.)

## Mecanismo de ação do hormônio da paratireóide

Existem dois tipos de receptores de HPT. Os receptores do tipo 1 reconhecem o HPT e o peptídio relacionado com o hormônio da paratireóide (PrHPT), sendo também chamado de receptor HPT-1. O receptor do tipo 2 é específico para o HPT. O HPT e PrHPT (descrito mais adiante) se ligam ao receptor do tipo 1 através de resíduos nos seus domínios aminoterminais. Essa parte da molécula também é responsável pela ativação da adenililciclase e produção do segundo mensageiro cAMP (Fig. 17.5). O receptor do tipo 1 também leva ao estímulo da atividade da fosfolipase C, gerando inositol trifosfato e diacilglicerol (Fig. 17.5). A ativação dessa via de transdução de sinal induz à mobilização do cálcio intracelular e ativação da proteinocinase C em células respondedoras ao HPT e PrHPT. O receptor de HPT do tipo 2 é expresso em tecidos-alvo de HPT não-clássicos (*i. e.*, cérebro, pâncreas, testículo e placenta). Esse receptor não parece estar envolvido no equilíbrio mineral, e o seu ligante natural pode ser um peptídio hipotalâmico chamado peptídio tubuloinfundibular.

## Efeitos do hormônio da paratireóide

As concentrações séricas de cálcio ionizado e fosfato refletem a transferência total desses íons a partir dos ossos, trato GI e filtrado glomerular. O HPT e a 1,25-$(OH)_2$D desempenham papéis importantes na regulação do equilíbrio de cálcio e fosfato (Fig. 17.6). Quando o cálcio sérico cai, o HPT é rapidamente liberado e imediatamente promove a reabsorção de cálcio no túbulo distal bem como na espessa porção ascendente medular da alça de Henle. O HPT também estimula a liberação do cálcio a partir de uma reserva rapidamente intercambiável presente no osso. Essas ações servem para restabelecer os níveis normais de cálcio sérico.

A ação renal do HPT é rápida, ocorrendo minutos após um aumento do hormônio. Entretanto, o efeito total do HPT no rim depende de vários fatores. Quando a hipocalcemia está presente e o HPT se encontra elevado, a excreção de cálcio urinário é baixa. Esse fato leva à expressão total do efeito renal primário de HPT, que é aumentar a reabsorção de cálcio renal. Quando os níveis de HPT se encontram altos no hiperparatireoidismo primário, ocorre a hipercalcemia como resultado da maior mobilização de cálcio a partir do osso e do aumento da absorção de cálcio intestinal. Esses eventos estimulam a liberação de cálcio para o filtrado glomerular. Como mais cálcio é filtrado, mais é excretado pela urina apesar dos altos níveis de HPT. Se a quantidade de cálcio filtrada for normal ou baixa em um paciente com hiperparatireoidismo — por causa de uma baixa ingestão alimentar de cálcio ou da desmineralização óssea —, a excreção urinária de cálcio poderá ser normal ou até baixa. Por isso, pode haver considerável variabilidade na excreção de cálcio entre os pacientes com hiperparatireoidismo.

Se a função renal estiver normal, a elevação crônica do HPT sérico aumentará a produção renal de 1,25-$(OH)_2$D. Esse hormônio esteróide estimula a absorção tanto de cálcio quanto de

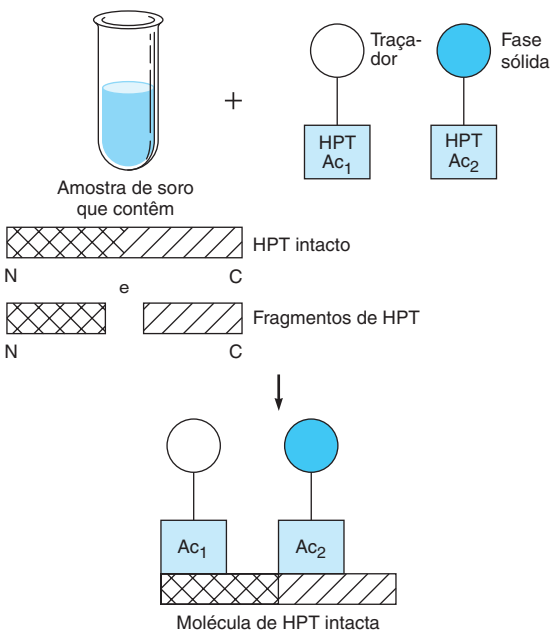



***Fig. 17.4*** Representação esquemática do princípio do ensaio de dois locais para o hormônio da paratireóide (HPT), nesse caso a molécula inteira, o HPT(1-84) biointacto. O traçador pode ser uma sonda luminescente ou o $I^{125}$ no ensaio imunoquimioluminométrico ou imunorradiométrico, respectivamente. Dois diferentes anticorpos dirigidos contra regiões específicas são usados ($Ac_1$ e $Ac_2$). O epítopo para $Ac_1$ está na extremidade N-terminal, garantindo que apenas as espécies do hormônio que contêm ambos os imunodeterminantes N e C-terminal/região média sejam reconhecidas no ensaio.

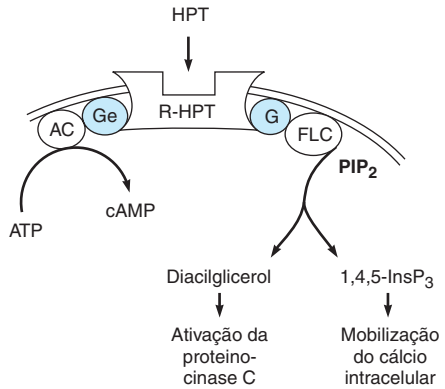



***Fig. 17.5*** Vias de transdução de sinal ativadas pela ligação do hormônio da paratireóide (HPT) no receptor HPT-1 (R-HPT) em uma célula-alvo. O HPT interage com o seu receptor. Essa interação estimula a ligação do trifosfato de guanosina na proteína G estimuladora da adenilciclase $G_e$, que ativa a enzima. É formado o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). O HPT também aumenta a ativação da fosfolipase C (FLC) dependente de proteína G, que catalisa a quebra do fosfolipídio da membrana 4,5-difosfato de fosfatidilinositol ($PIP_2$). Essa quebra origina os segundos mensageiros trifosfato de inositol (1,4,5-$InsP_3$) e diacilglicerol. O 1,4,5-$InsP_3$ mobiliza o cálcio intracelular, e o diacilglicerol ativa a proteinocinase C.

fosfato pelo intestino delgado (Fig. 17.6). O efeito precisa de pelo menos 24 h para se manifestar completamente e começa a restabelecer os níveis normais de cálcio. A eucalcemia alcançada leva, em seguida, a uma diminuição da taxa secretora de HPT. Qualquer aumento na 1,25-$(OH)_2$D serve para inibir a síntese posterior do HPT.

O principal efeito do HPT no equilíbrio do fosfato é o de promover a sua excreção pela inibição do transporte de fosfato dependente de sódio nos túbulos proximal e distal. Acredita-se que os níveis séricos de fosfato afetem diretamente as taxas de secreção de HPT. Entretanto, o mecanismo molecular é desconhecido. A hipofosfatemia incrementa a conversão da 25-(OH)D em 1,25-$(OH)_2$D no rim, que através de seus efeitos intestinal e renal, promove a retenção de fosfato. A hiperfosfatemia inibe a produção de 1,25-$(OH)_2$D (ver mais adiante), diminui o cálcio sérico por complexá-lo e, por isso, também estimula indiretamente a secreção de HPT.

O HPT igualmente aumenta a excreção urinária de bicarbonato por sua ação no túbulo proximal. Esse fato pode levar à acidose tubular renal proximal. Tais respostas fisiológicas ao HPT representam a base para a hipofosfatemia e acidose hiperclorêmica, comumente observadas em pacientes com hiperparatireoidismo. A desidratação também é comum na hipercalcemia, de moderada a grave, de qualquer origem. Isso ocorre em razão do efeito da hipercalcemia na ação da vasopressina na espessa porção ascendente medular do rim. Os altos níveis de cálcio impedem que, provavelmente por interagir com o receptor de cálcio renal, a vasopressina endógena estimule a reabsorção de água. Por isso, a hipercalcemia induz ao diabetes insípido nefrogênico resistente à vasopressina.

Em conjunto com a 1,25-$(OH)_2$D, o HPT aumenta a reabsorção óssea para restaurar a normocalcemia (ver mais adiante). Age no osso em duas etapas. Na primeira, mobiliza o cálcio e fosfato rapidamente a partir de um compartimento em contato direto com os fluidos extracelulares. A segunda etapa, quando ocorre a mobilização do cálcio, resulta da dissolução da matriz óssea e de alterações no processo de remodelamento do osso. A resposta esquelética inicial ao HPT ocorre nas próximas 2 a 3 h. Os efeitos posteriores levam várias horas para se manifestar. Na sua ação inicial sobre o osso, o HPT aumenta a atividade osteoclástica e, portanto, a reabsorção óssea. Em seguida, estimula a formação óssea, pois os processos de reabsorção e formação estão acoplados. Nos hiperparatireoidismos primário e secundário, quando as taxas de produção de HPT são excessivas, pode ocorrer a perda óssea total durante o período, talvez porque, apesar de os processos de formação e reabsorção estarem acoplados, podem não ocorrer com 100% de eficiência.

## PEPTÍDIO RELACIONADO COM O HORMÔNIO DA PARATIREÓIDE

O PrHPT é um peptídio de 141 aminoácidos homólogo ao HPT na sua região aminoterminal (Fig. 17.7) e reconhecido pelo receptor de HPT do tipo 1. Conseqüentemente, apresenta efeitos sobre o osso e rim semelhantes aos do HPT; aumenta a reabsorção óssea e a excreção de fosfato, bem como diminui a excreção renal de cálcio. O PrHPT é secretado por células tumorais, tendo sido originalmente identificado como a causa da hipercalcemia de neoplasias malignas, uma síndrome que pode mimetizar o hiperparatireoidismo primário (ver mais adiante).

Diferentemente do HPT, exclusivamente produzido pelas células da paratireóide, o PrHPT é produzido por diversos tecidos, agindo principalmente como um fator de diferenciação e crescimento tissular em nível local, e como um regulador do tônus do músculo liso. No desenvolvimento normal da cartilagem e do osso, o PrHPT estimula a proliferação dos condrócitos e inibe a mineralização da cartilagem. Embriões sem PrHPT não são viáveis, apresentando anormalidades múltiplas no osso e na cartilagem. O PrHPT também parece ser responsável pela regulação do desenvolvimento normal da pele, folículos pilosos, dentes e mama.

### AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Descreva os tipos celulares da glândula paratireóide.*
2. *Como a concentração de albumina sérica e o pH do sangue influenciam a distribuição de cálcio entre as frações ionizada e ligada à proteína?*
3. *Que avanços ocorreram, nos imunoensaios de dois locais para o HPT, que afetam os pacientes urêmicos?*
4. *Quais são as ações do HPT e da 1,25-$(OH)_2$D no osso, rim e trato GI?*
5. *O que é o PrHPT? Em que a sua ação se assemelha à e difere da do HPT?*

## OSSO

O osso possui dois compartimentos. Na sua face externa, é **cortical** ou osso **compacto** e constitui cerca de 80% da massa esquelética.

Abaixo do córtex, encontra-se o outro compartimento: osso **trabecular** ou **esponjoso**, que constitui cerca de 20% da mas-

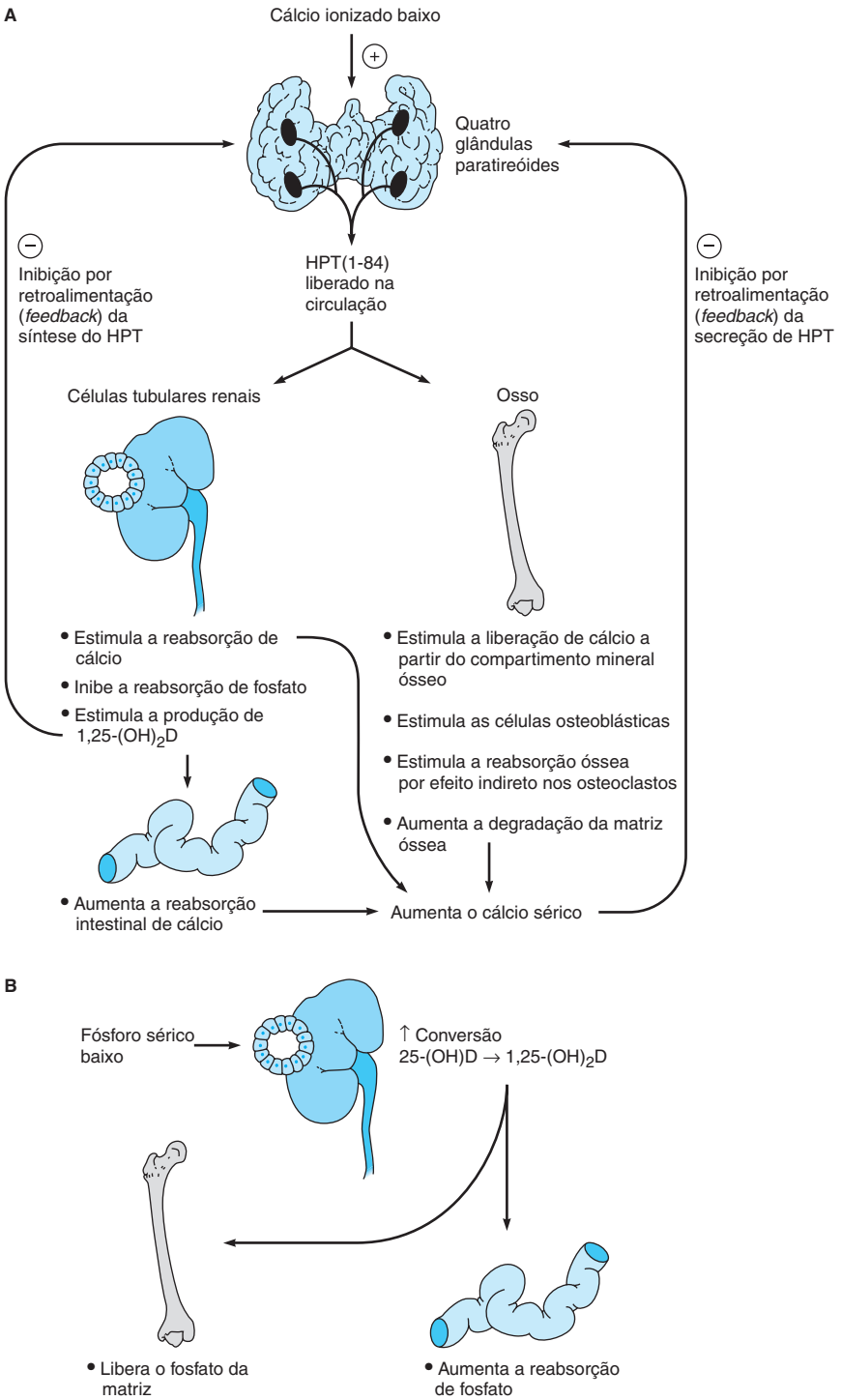



***Fig. 17.6*** **Principais ações do hormônio da paratireóide (HPT) e 1,25-$(OH)_2$D na manutenção da homeostase do cálcio e fosfato.** (Modificado e reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. *Copyright* © 1998, The McGraw-Hill Companies, Inc.)

sa esquelética. O osso trabecular é constituído de finas placas interconectadas, as trabéculas, cobertas pelas células ósseas. Os espaços desse favo irregular são preenchidos com medula óssea: ou com medula vermelha, na qual a hematopoiese é ativa, ou com medula branca, constituída principalmente de gordura. Em virtude de sua relação de superfície sobre volume ser elevada e da atividade celular abundante, o osso trabecular é remodelado mais rapidamente do que o osso cortical. Para entender o processo de remodelamento, é importante conhecer um pouco sobre as células ósseas.

Os **osteócitos** são as células encontradas no seio da matriz óssea, comunicando e recebendo nutrientes através de um sistema

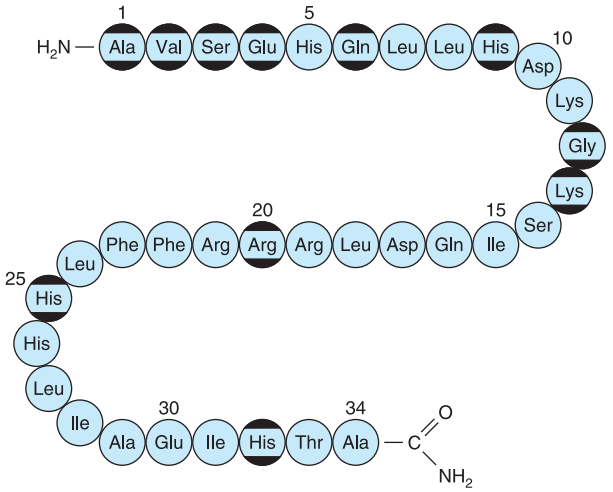



***Fig. 17.7*** A seqüência aminoacídica do resíduo de 34 aminoácidos da porção N-terminal do peptídio relacionado com o hormônio da paratireóide (HPT). Aminoácidos idênticos aos do HPT são mostrados com bordas pretas. (Reproduzido, com autorização, de Felig P *et al*. [editores]: *Endocrinology and Metabolism*, 3ª ed., MacGraw-Hill, 1995.)

de canais haversianos. Agem como mecanorreceptores, detectando lesões no osso e sinalizando para alterações no remodelamento ósseo. Em virtude de sua relação de superfície sobre volume ser baixa, o osso cortical é lentamente remodelado.

O **osteoclasto** é uma célula gigante multinucleada especializada na reabsorção óssea. Os osteoclastos são células diferenciadas em nível terminal que se originam continuamente a partir de precursores hematopoiéticos da linhagem monocítica e não se dividem. A formação de osteoclastos requer os fatores de crescimento hematopoiéticos, como o fator estimulador das colônias dos macrófagos (M-CSF), e precisa de um sinal vindo das células do estroma da medula. Uma molécula da superfície das células estromáticas da medula, necessária à diferenciação e ativação dos osteoclastos, é conhecida como **RANK-L** ou o ligante para o *r*eceptor *a*tivador do fator *n*uclear "*k*appa" B. O RANK-L se liga ao seu receptor RANK nos precursores dos osteoclastos e sinaliza para o interior da célula. Uma variedade de células, incluindo as da medula, produz um receptor chamariz secretado solúvel, a **osteoprotegrina (OPG)**, que se liga ao RANK-L, impedindo, dessa forma, a sua interação com RANK, e interrompendo a diferenciação e ativação dos osteoclastos (Fig. 17.8). Conforme os osteoclastos amadurecem, adquirem a capacidade de produzir enzimas específicas e finalmente se fundem para constituir a célula multinucleada madura. O processo de maturação é acelerado por hormônios de reabsorção óssea, como o HPT e a vitamina D, provavelmente por meio dos seus efeitos no sistema RANK-L/OPG.

Para reabsorver o osso, o osteoclasto móvel pousa sobre uma superfície óssea e sela uma área, formando um anel adesivo, no qual as integrinas celulares se ligam fortemente às proteínas da matriz óssea (Fig. 17.9). Tendo isolado uma área da superfície óssea, o osteoclasto desenvolve sobre a superfície uma estrutura de membrana plasmática intensamente invaginada, chamada de **borda pregueada**, uma organela distinta, que, porém, age essencialmente como um imenso lisossomo, dissolvendo os minerais dos ossos secretando ácido sobre a superfície óssea isolada e, simultaneamente, fragmentando a matriz óssea pela secreção de colagenase e proteases catépticas. Os peptídios originados do colágeno apresentam ligações cruzadas de piridinolina que podem ser pesquisadas na urina como medida das taxas de reabsorção óssea, a qual pode ser controlada de duas formas: pela regulação da formação de osteoclastos e pela regulação da atividade dos osteoclastos maduros. Os osteoclastos apresentam receptores para a calcitonina, mas não para o HPT ou para a 1,25-$(OH)_2$D.

O **osteoblasto**, ou célula formadora do osso, origina-se de um precursor mesenquimatoso do estroma da medula óssea.

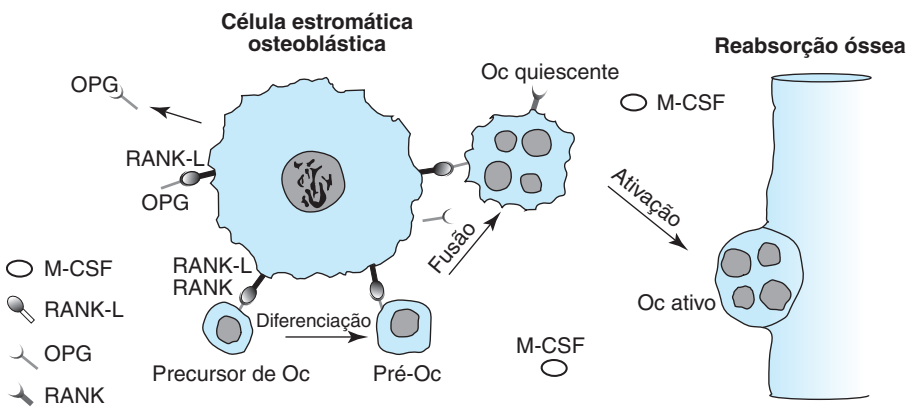



***Fig. 17.8*** Interações célula a célula e moléculas essenciais à diferenciação e ativação do osteoclastos. Uma molécula da superfície das células estromáticas da medula, presente no osso osteoblástico, pode interagir com células precursoras osteoclásticas na medula óssea (derivadas de células da linhagem monocítica) através das suas moléculas de membrana designadas **RANK**. Tal interação, na presença de M-CSF suficiente, promove a diferenciação e fusão dessas células, eventualmente para formar osteoclastos maduros e capacitar os osteoclastos, de outra forma quiescentes, a promover a reabsorção óssea. Essas vias sofrem a interferência da elaboração de uma molécula receptora secretada chamariz para **RANK-L**, conhecida como **OPG**, que bloqueia a ativação e diferenciação dos osteoclastos. (Oc, osteoclasto.) (Modificado e reproduzido, com autorização, de Goltzman D: Osteolysis and cancer. J Clin Invest 2001;107:1219.)

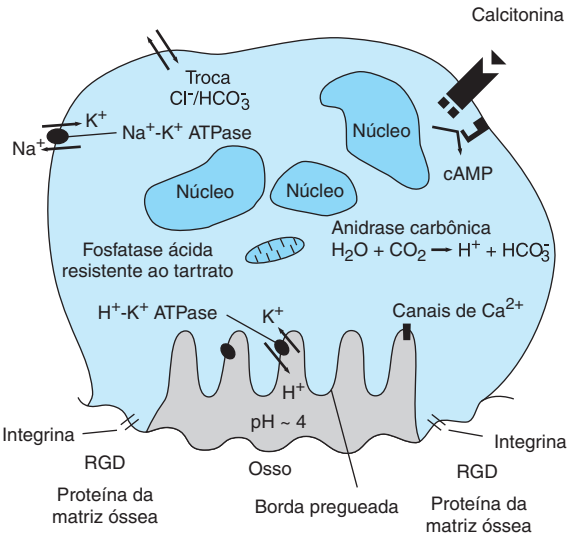



***Fig. 17.9*** Visão esquemática de um osteoclasto ativo. São mostrados os receptores de calcitonina, a borda pregueada bem como as enzimas e canais envolvidos na secreção de ácido para a superfície óssea. As integrinas são receptores que atravessam as membranas dos osteoclastos e se ligam a determinantes (RGD) das proteínas da matriz óssea, como as fibronectinas; são responsáveis pela forte ligação dos osteoclastos à superfície óssea. (Reproduzido, com autorização, de Felig P *et al.* [editores]: *Endocrinology and Metabolism*, 3ª ed., MacGraw-Hill, 1995.)

No osso em formação ativa, o osteoblasto é uma célula alta e roliça, com aparelho de Golgi abundante. Na superfície dos ossos em formação ativa, os osteoblastos são encontrados lado a lado, depositando matriz óssea através da secreção das proteínas e proteoglicanos. A proteína mais importante da matriz óssea é o colágeno do tipo I, que constitui cerca de 90% da matriz óssea e é depositado em camadas regulares, servindo como o esqueleto principal para o depósito de minerais. Existem vários outros constituintes da matriz óssea, como a proteína **osteocalcina**, que existe apenas nos ossos e dentes, e cujo nível sérico representa uma medida clínica da taxa de formação óssea.

Após depositar a matriz óssea, os osteoblastos fazem a sua mineralização, depositando cristais de hidroxiapatita em um arranjo ordenado sobre as camadas de colágeno, para produzir o osso lamelar. O processo de mineralização é muito pouco conhecido, porém requer um suprimento adequado de cálcio e fosfato extracelular, assim como da enzima fosfatase alcalina, secretada em grande quantidade pelos osteoblastos ativos.

O remodelamento do osso ocorre em um ciclo ordenado, no qual o osso velho é inicialmente absorvido e o novo osso é, em seguida, depositado. O osso cortical é remodelado a partir do seu interior por cones de corte (Fig. 17.10), grupos de osteoclastos que cavam túneis através do osso compacto, sendo seguidos por osteoblastos em fila, delimitando os túneis e depositando um cilindro de material ósseo novo em suas paredes, de modo que os túneis vão sendo progressivamente estreitados até que sobrem apenas os pequenos canais haversianos, através dos quais as células deixadas para trás, como osteócitos residentes, são alimentadas.

No osso trabecular, o processo de remodelamento ocorre na superfície (Fig. 17.11). Os osteoclastos inicialmente produzem uma lacuna, a qual, em seguida, é preenchida com osso novo pelos osteoblastos. No adulto normal, esse ciclo leva cerca de 200 dias. Em cada região de remodelamento, a reabsorção óssea e formação do osso novo costumam ser intimamente acopladas, de modo que, quando o equilíbrio ósseo total for zero, a quantidade de osso novo formado será precisamente equivalente à de osso velho reabsorvido. Entretanto, esse grau de equilíbrio é breve. Dos 20 aos 30 anos, a massa óssea é consolidada a partir de ganhos alcançados, durante a adolescência, no crescimento e na deposição de minerais. Após os 30 anos, começamos lentamente a perder massa óssea.

Ainda não se sabe exatamente como os osteoclastos e osteoblastos se comunicam para atingir a parceria que assegura um perfeito (ou quase perfeito) equilíbrio ósseo. Parece que os sinais importantes são locais e não sistêmicos. Embora não tenham sido identificados com exatidão, um candidato é o RANK-L (descrito anteriormente), uma molécula presente na superfície das células estromáticas que se liga aos precursores dos osteoclastos e promove o seu desenvolvimento e diferenciação. O RANK-L também se liga ao RANK nos osteoclastos maduros, ligação que pode mediar a relação entre a formação óssea e a reabsorção óssea. O processo de remodelamento ósseo não necessita em absoluto de hormônios sistêmicos, mas sim de suprimento adequado de cálcio e fosfato. Por exemplo, o osso é normal em pacientes com hipoparatireoidismo. Entretanto, hormônios sistêmicos usam a reserva do osso como uma fonte de minerais para a regulação da homeostase do cálcio extracelular. Os osteoblastos apresentam receptores para o HPT e a 1,25-$(OH)_2$D, diferentemente dos osteoclastos. Os osteoclastos isolados não respondem ao HPT nem à vitamina D exceto na presença dos osteoblastos. Esse mecanismo de ligação garante que, quando a reabsorção óssea for ativada pelo HPT (p. ex., para fornecer cálcio a fim de reparar a hipocalcemia), a formação óssea também será incrementada, tendendo a recuperar a massa óssea perdida.

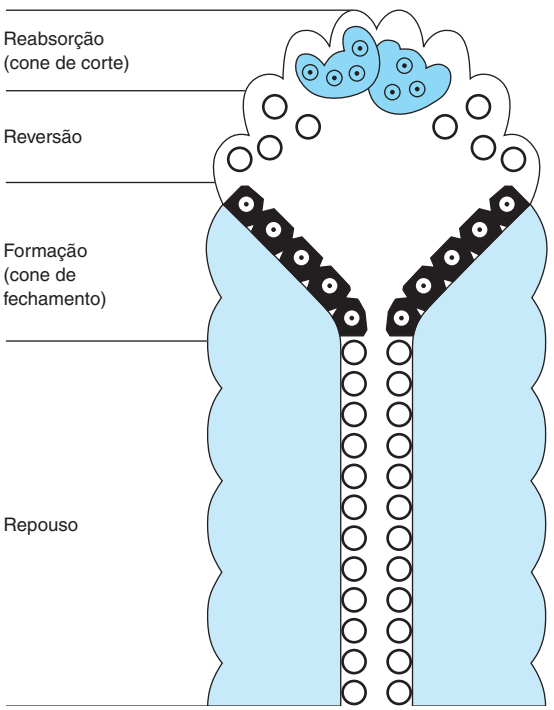



***Fig. 17.10*** Um cone de corte que remodela o osso cortical. (Reproduzido, com autorização, de Felig P *et al.* [editores]: *Endocrinology and Metabolism*, 3ª ed., McGraw-Hill, 1995.)

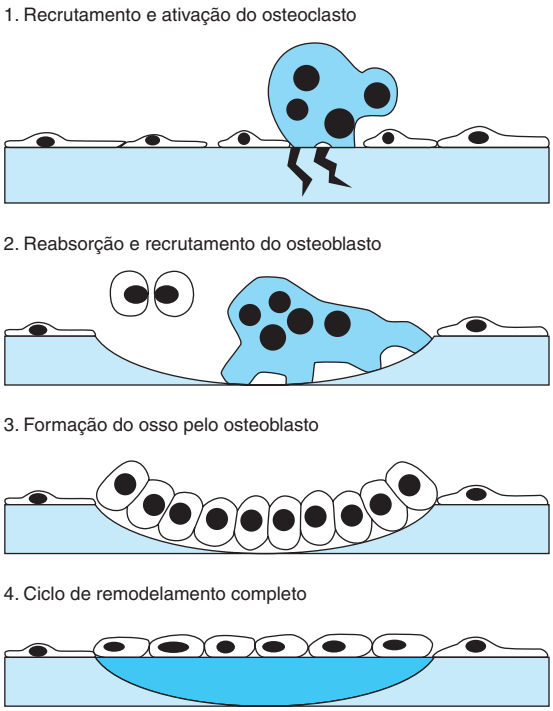



***Fig. 17.11*** **Etapas seqüenciais do remodelamento do osso trabecular.** (Reproduzido, com autorização, de Felig P *et al*. [editores]: *Endocrinology and Metabolism*, 3ª ed., McGraw-Hill, 1995.)

## AUTO-AVALIAÇÃO

6. *Descreva os dois compartimentos do osso.*
7. *Como é controlada a reabsorção óssea pelos osteoclastos?*
8. *Qual é o papel dos osteoblastos na formação óssea? Como estão ligadas as ações dos osteoblastos e osteoclastos?*

## VITAMINA D

A vitamina D é, na verdade, um pré-hormônio produzido e metabolizado, em suas formas ativas, pelo corpo. Com a exposição a quantidades normais de luz solar, sintetizamos vitamina D suficiente na pele para atender às nossas necessidades. A principal fonte natural de vitamina D na dieta se encontra no fígado de peixe, que ingere esteróis irradiados por ultravioleta (do fitoplâncton e zooplâncton) e armazenam a vitamina D produzida em seu fígado.

### Fisiologia

O 7-deidrocolesterol, armazenado na epiderme, é convertido em vitamina D (colecalciferol) pela luz ultravioleta (que tem comprimentos de onda entre 280 e 310 nm) (Fig. 17.12). Essa etapa envolve a quebra do anel B da estrutura do colesterol para produzir um secosteróide; os hormônios que apresentam um núcleo de colesterol intacto (p. ex., o estrogênio) são chamados de esteróides.

Embora a síntese cutânea da vitamina D possa ser suficiente para as nossas necessidades, as pessoas que vivem em clima setentrional podem se tornar deficientes em vitamina D no final dos meses de inverno, e o doente e inválido pode não receber exposição adequada à luz solar. Por isso, é recomendado que a dieta contenha 200 UI diárias de vitamina D para os indivíduos de até 50 anos de idade, 400 UI diárias para aqueles entre 50 e 70 anos, e 600 UI diárias para os que tenham mais

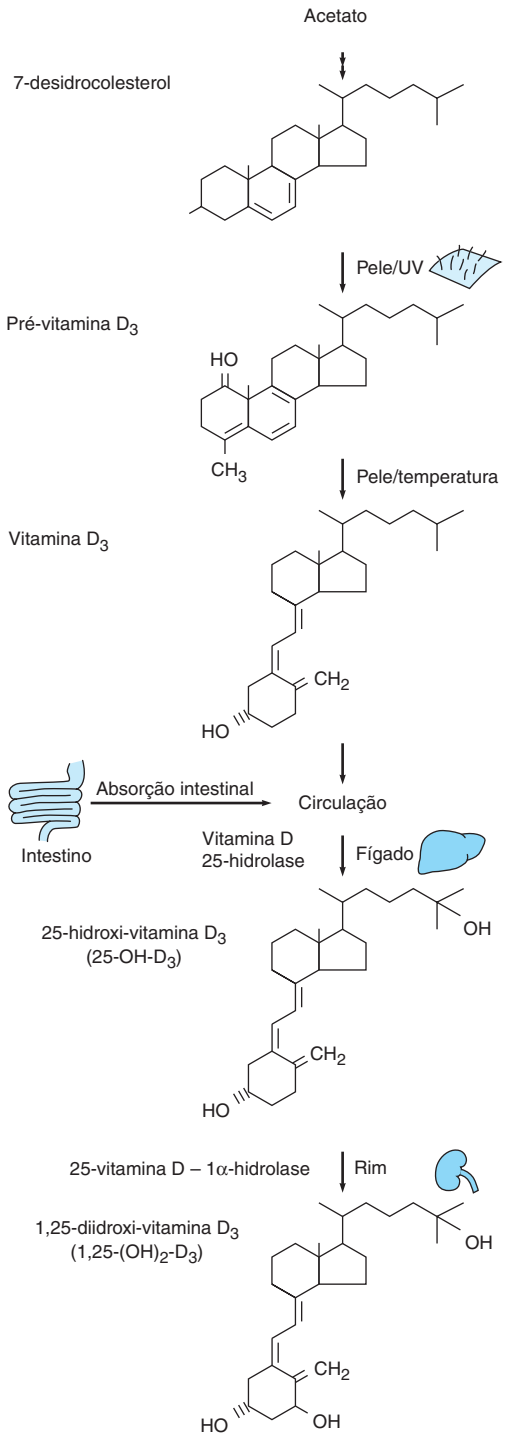



***Fig. 17.12*** **A formação e ativação da vitamina D.** (Reproduzido, com autorização, de Felig P *et al*. [editores]: *Endocrinology and Metabolism*, 3ª ed., McGraw-Hill, 1995.)

de 70 anos. Nos EUA, o leite é suplementado com 400 UI de vitamina D por quarto de galão. Os suprimentos alimentares de vitamina D consistem em vitaminas $D_2$ (ergocalciferol) e $D_3$ (colecalciferol). As vitaminas $D_2$ e $D_3$ são ativadas de forma semelhante à dos seus metabólitos ativos.

A vitamina D formada na pele é uma substância lipofílica transportada ao fígado ligada à albumina e a uma proteína de ligação à vitamina D (PLD) específica. No fígado, a vitamina D é hidroxilada para produzir a 25-hidroxi-vitamina D (25-[OH]D) (Fig. 17.12). Esse processo, assim como a síntese cutânea da vitamina D, não é intimamente regulado. A 25-(OH)D ainda é fortemente lipofílica e transportada pela PLD no soro para os tecidos-alvo. O sangue contém a maior parte da 25-(OH)D do corpo. Por isso, um bom teste clínico para a deficiência de vitamina D é a avaliação do nível sérico de 25-(OH)D.

O último passo do processamento metabólico na síntese do hormônio ativo acontece principalmente no rim. A conversão de 25-(OH)D em 1,25-$(OH)_2$D pela 25-$(OH)D_1$-hidroxilase no córtex renal é fortemente regulada. A síntese de 1,25-$(OH)_2$D é aumentada pelo HPT, ligando, portanto, intimamente a formação da 1,25-$(OH)_2$D ao HPT no controle integrado da homeostase do cálcio. A produção de 1,25-$(OH)_2$D também é estimulada pela hipofosfatemia e hipocalcemia. Por outro lado, a hipercalcemia, a hiperfosfatemia e o HPT diminuído reduzem a produção de 1,25-$(OH)_2$D. Como um controle adicional, a 1,25-$(OH)_2$D induz à enzima 24-hidrolase, que cataboliza a 25-(OH)D e 1,25-$(OH)_2$D, reduzindo, portanto, os seus níveis. O controle coordenado pelo HPT, pelos níveis de minerais no sangue e pelo suprimento de vitamina D é bastante eficiente. Os níveis de 1,25-$(OH)_2$D se alteram muito pouco sobre uma grande variação das taxas de produção de vitamina D, porém respondem precisamente a alterações na ingestão normal de cálcio e fosfato.

### Ação da vitamina D

O receptor da vitamina D é um membro da superfamília dos receptores de esteróides, dos receptores nucleares que se ligam ao DNA. Após se unir ao ligante, o receptor se acopla a regiões estimuladoras em genes-alvo e regula diretamente a sua transcrição. Por isso, muitos dos efeitos da vitamina D envolvem nova síntese do RNA e proteína. Embora diversos metabólitos da vitamina D sejam reconhecidos pelo receptor, a 1,25-$(OH)_2$D possui uma afinidade cerca de 1.000 vezes maior do que a 25-(OH)D.

Os órgãos-alvo primários para a 1,25-$(OH)_2$D são o intestino e osso. A ação mais essencial da 1,25-$(OH)_2$D é estimular o transporte intestinal de cálcio. Embora o cálcio possa ser absorvido passivamente através de uma via paracelular, em caso de ingestão de baixos níveis de cálcio, o transporte ativo ocorre através das células epiteliais do intestino em um processo regulado pela 1,25-$(OH)_2$D, a qual também induz ao transporte ativo de fosfato, porém a absorção passiva domina esse processo, e o efeito total da 1,25-$(OH)_2$D é pequeno.

No osso, a 1,25-$(OH)_2$D regula diversas funções osteoblásticas. A deficiência de vitamina D leva ao raquitismo, um defeito na mineralização. Entretanto, esse defeito ocorre principalmente pela diminuição da liberação de cálcio e fosfato para os locais de mineralização. A 1,25-$(OH)_2$D também estimula os osteoclastos a reabsorverem osso, liberando cálcio para manter a sua concentração extracelular, o que resulta provavelmente da ativação da via de sinalização RANK-L/RANK através da 1,25-$(OH)_2$D.

Para demonstrar a interação do cálcio com o fósforo, HPT e vitamina D, considere uma pessoa que passe de um estado de ingestão normal para baixa ingestão: de 1.200 mg para 300 mg/dia de cálcio (o equivalente a suprimir três copos de leite da dieta). A absorção total de cálcio cai marcantemente, causando uma diminuição transitória do nível sérico de cálcio. Esse fato ativa uma resposta homeostática advinda de um aumento no HPT. O nível elevado de HPT estimula a liberação do cálcio do osso e a retenção de cálcio pelo rim. Além disso, o aumento no HPT, a queda no cálcio e a concomitante queda no nível sérico de fosfato (tanto em razão da ingestão diminuída quanto da fosfatúria induzida pelo HPT) ativam a síntese renal da 1,25-$(OH)_2$D. A 1,25-$(OH)_2$D aumenta a fração de cálcio absorvida pelo intestino, elevando em seguida a sua liberação pelo osso e restabelecendo o nível sérico normal.

### AUTO-AVALIAÇÃO

9. *Como a vitamina D é produzida a partir do 7-deidrocolesterol?*
10. *Onde a vitamina D é armazenada?*
11. *Onde ocorre a etapa final de ativação da vitamina D e como é regulada?*
12. *Quais são as funções da vitamina D?*

## CÉLULAS PARAFOLICULARES (CÉLULAS C)

### Anatomia e histologia

As células C da glândula tireóide secretam o hormônio peptídico calcitonina. Constituem 0,1% ou menos da massa celular da tireóide e estão distribuídas nas partes centrais de seus lobos laterais, especialmente entre os terços superior e médio dos lobos. As células C são células neuroendócrinas derivadas do corpo ultimobranquial, estrutura que se funde com a tireóide.

As células C são pequenas células em forma de fuso ou poligonais, distribuídas por toda a tireóide. Contêm grânulos abundantes, mitocôndrias e Golgi, podendo ser encontradas como células isoladas ou arrumadas em ninhos, cordões e camadas no interior do parênquima da tireóide. Costumam ser observadas no interior dos folículos tireoidianos, são maiores do que as células foliculares e apresentam coloração positiva para a calcitonina.

### Fisiologia

A calcitonina é um hormônio peptídico de 32 aminoácidos com um anel dissulfídrico aminoterminal de sete membros e uma prolinamida carboxiterminal (Fig. 17.13). O processamento diferencial do gene da calcitonina pode levar à produção de calcitonina pelas células C ou do peptídio relacionado com o gene da calcitonina pelos neurônios. Embora o peptídio relacionado com o gene da calcitonina apresente efeitos cardiovasculares e neurológicos em doses farmacológicas, a função do peptídio na fisiologia normal é desconhecida. Os tumores das células C podem liberar ambos os peptídios.

A hipercalcemia estimula a liberação de calcitonina por meio da ativação dos receptores de cálcio nas células C. Alterações

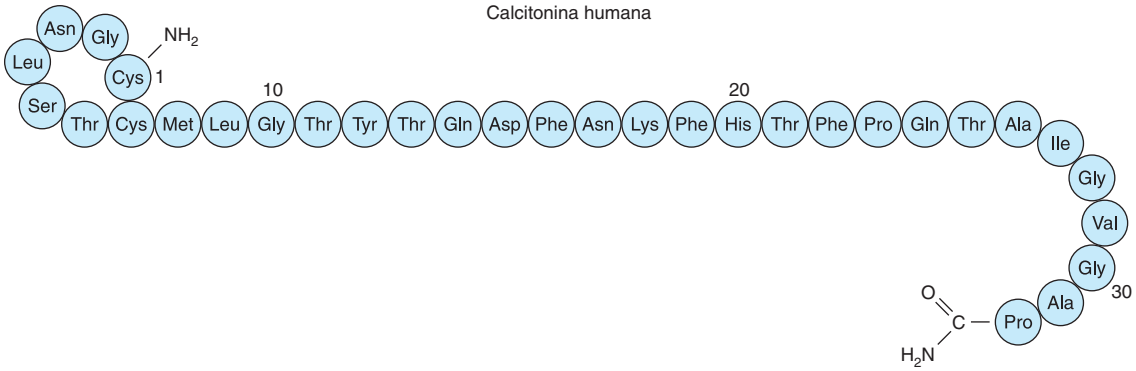



***Fig. 17.13*** Seqüência de aminoácidos da calcitonina humana, demonstrando suas características bioquímicas, tais como uma ponte dissulfídrica aminoterminal e uma prolinamida carboxiterminal.

substanciais no cálcio sérico são normalmente necessárias para modular a liberação de calcitonina. Não se sabe se pequenas alterações fisiológicas no cálcio sérico, que modifiquem rapidamente a secreção de HPT, causam alterações significativas nos níveis de calcitonina. Os hormônios GI colecistocinina e gastrina também estimulam a secreção de calcitonina.

A secreção de calcitonina *in vivo* é avaliada pela medição de seus níveis séricos através de um radioimunoensaio de dois locais. A calcitonina se eleva tipicamente a níveis muito altos em pacientes com carcinoma medular da tireóide.

### Ações da calcitonina

A calcitonina interage com receptores no rim e nos ossos. Essa interação estimula a atividade da adenililciclase e geração de cAMP (como mostrado na Fig. 17.5 para o HPT). No rim, os receptores de calcitonina estão localizados na porção ascendente cortical da alça de Henle, enquanto os seus receptores nos ossos são encontrados nos osteoclastos.

A principal função da calcitonina é abaixar o cálcio sérico, e esse hormônio é rapidamente liberado em resposta à hipercalcemia. A calcitonina inibe a reabsorção óssea osteoclástica e rapidamente bloqueia a liberação de cálcio e fosfato a partir dos ossos. Esse último efeito ocorre minutos após a administração de calcitonina. Tais efeitos levam finalmente a uma queda dos níveis séricos de cálcio e fosfato.

A calcitonina age diretamente nos osteoclastos e bloqueia a reabsorção óssea induzida por hormônios, como o HPT e a vitamina D. A potência da calcitonina depende da taxa básica de reabsorção óssea. A calcitonina também tem um efeito modesto no rim, produzindo fosfatúria branda. Com a administração prolongada de calcitonina, ocorre um *escape* dos seus efeitos.

A importância total da calcitonina na manutenção da homeostase de cálcio não está clara. As concentrações séricas de cálcio são normais em pacientes após tireoidectomia, que remove todas as células C ativas.

### AUTO-AVALIAÇÃO

***13.*** *Quais são as funções da calcitonina?*

***14.*** *Qual é o efeito da tireoidectomia no cálcio sérico?*

## FISIOPATOLOGIA DE DISTÚRBIOS SELECIONADOS DO METABOLISMO DO CÁLCIO

### HIPERPARATIREOIDISMOS PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO

#### Etiologia

O **hiperparatireoidismo primário** ocorre por causa da produção autônoma excessiva e liberação de HPT pelas glândulas paratireóides. A prevalência do hiperparatireoidismo é de aproximadamente 1:1.000 nos EUA, e a incidência da doença aumenta com a idade. O grupo de pacientes mais freqüentemente afetado é o de mulheres após a menopausa.

O hiperparatireoidismo primário pode ser causado por qualquer um dos seguintes motivos: adenoma, carcinoma ou hiperplasia difusa (Quadro 17.1). Os **adenomas da célula principal** constituem a causa principal, contribuindo para quase 85% dos casos. A grande maioria dos adenomas da paratireóide ocorre esporadicamente e é solitária.

A **hiperplasia da paratireóide** se refere ao aumento ou anormalidade das quatro glândulas. Em formas atípicas de hiperplasia, apenas uma glândula pode estar aumentada, porém as outras três glândulas apresentam, tipicamente, pelo menos discretas anormalidades microscópicas, como aumento de celularidade e redução do conteúdo de gordura. A distinção entre hiperplasia e adenomas múltiplos é difícil e geralmente requer o exame das quatro glândulas. As características importantes para julgar se uma glândula é normal ou não são o seu tamanho, peso e características histológicas.

A hiperplasia da paratireóide pode ser parte das **neoplasias endócrinas múltiplas** (NEM), síndromes dominantes autossômicas (Quadro 17.2). Em pacientes com NEM-I, causadas por mutações no gene *NEMI*, que codifica o produto protéico

***Quadro 17.1*** Causas de hiperparatireoidismo primário

| | |
|---|---|
| Adenomas solitários | 80 a 85% |
| Hiperplasia | 10% |
| Adenomas múltiplos | ≈2% |
| Carcinoma | ≈2 a 5% |

***Quadro 17.2*** Características clínicas das síndromes da neoplasia endócrina múltipla

| |
|---|
| **NEM-I** |
| Tumores benignos da paratireóide (muito comuns) |
| Tumores pancreáticos (benignos ou malignos) |
| Gastrinoma |
| Insulinoma |
| Glucagonoma, PIVoma (ambos raros) |
| Tumores da pituitária |
| Secretores do hormônio de crescimento |
| Secretores de prolactina |
| Secretores de ACTH |
| Outros tumores: lipomas, carcinóides bem como adenomas da supra-renal e tireóide |
| **NEM-IIa** |
| Carcinoma medular da tireóide |
| Feocromocitoma (benigno ou maligno) |
| Hiperparatireoidismo (incomum) |
| **NEM-IIb** |
| Carcinoma medular da tireóide |
| Feocromocitoma |
| Neuromas da mucosa, ganglioneuromas |
| Hábito marfanóide |
| Hiperparatireoidismo (muito raro) |

PIV, peptídio intestinal vasoativo; ACTH, hormônio adenocorticotrófico.

*menina*, ocorre alta penetrância do hiperparatireoidismo, que afeta até 95% dos pacientes. Quando suas glândulas são examinadas em nível microscópico, geralmente são observadas anormalidades nas quatro glândulas. O hiperparatireoidismo recorrente, mesmo após uma cirurgia inicialmente bem-sucedida, é comum nesses pacientes. O hiperparatireoidismo também ocorre na NEM-IIa e NEM-IIb, embora em freqüência bem menor na NEM-IIa (cerca de 20%) e raramente na NEM-IIb. O hiperparatireoidismo familiar, sem outras características da NEM, envolve normalmente as quatro glândulas. Existe um risco aumentado da câncer de paratireóide nessas famílias. Algumas famílias com hiperparatireoidismo isolado apresentam mutações na *menina*, sendo consideradas variantes alélicos do *NEMI*.

O **carcinoma da paratireóide** é uma malignidade rara, porém o diagnóstico deve ser considerado em um paciente com hipercalcemia grave e massa cervical palpável. No ato cirúrgico, os cânceres são mais firmes que os adenomas, sendo mais comumente encontrados associados a estruturas adjacentes. Algumas vezes, é difícil distinguir entre carcinomas e adenomas da paratireóide em termos histopatológicos. A invasão vascular ou capsular por células tumorais é um bom indicador de malignidade, porém essas características nem sempre estão presentes. Em muitos casos, recorrências locais ou metástases a distância do fígado, pulmão ou osso são os achados clínicos que sustentam esse diagnóstico. Os pacientes com a síndrome do tumor mandibular-hiperparatireoidismo apresentam mutações germinativas no gene *HRPT2*, que codifica a proteína **parafibromina**. Aproximadamente 20% dos pacientes com tal síndrome desenvolvem câncer da paratireóide. Além disso, mutações em *HRPT2* também têm sido encontradas no hiperparatireoidismo isolado familiar e nos cânceres esporádicos da paratireóide.

O **hiperparatireoidismo secundário** leva à hiperplasia glandular difusa resultante de um defeito externo às paratireóides. O hiperparatireoidismo secundário em pacientes com função renal normal pode ser observado em estados de deficiência grave de cálcio e vitamina D (ver mais adiante). Em pacientes com insuficiência renal crônica, existem diversos fatores que contribuem para o aumento, em geral significativo, das glândulas paratireóides, tais como a produção diminuída de 1,25-$(OH)_2$D, absorção de cálcio intestinal reduzida, resistência esquelética ao HPT e retenção renal de fosfato.

## Patogênese

A secreção de HPT no hiperparatireoidismo primário é excessiva, considerando o nível de cálcio sérico. Em nível celular, ocorrem um aumento na massa celular bem como um defeito na secreção. Esse último é caracterizado pela sensibilidade reduzida da secreção de HPT à supressão pela concentração sérica de cálcio. Tal defeito regulador qualitativo é mais comum do que a secreção verdadeiramente autônoma. Por isso, as glândulas paratireóides dos pacientes com hiperparatireoidismo primário mostram-se tipicamente aumentadas e, *in vitro*, demonstram um *deslocamento para a direita* no seu ponto ideal para a secreção de cálcio (Fig. 17.14). Mas, ainda não se sabe como esses dois defeitos potenciais interagem na patogênese da doença.

Os defeitos genéticos responsáveis pelo hiperparatireoidismo primário têm recebido considerável atenção. Os genes que regulam o ciclo celular são considerados importantes na patogênese de um subgrupo significativo de tumores da paratireóide. O gene *ADRP1* (adenoma de rearranjo da paratireóide), cujo produto é uma ciclina D1, tem sido implicado no desenvolvimento dos tumores da paratireóide e na patogênese de diversos tumores malignos (linfomas da célula B, cânceres da mama e pulmão, bem como cânceres da célula escamosa da cabeça e pescoço). As ciclinas são proteínas reguladoras do ciclo celular. O gene *ADRP1* está localizado no braço longo

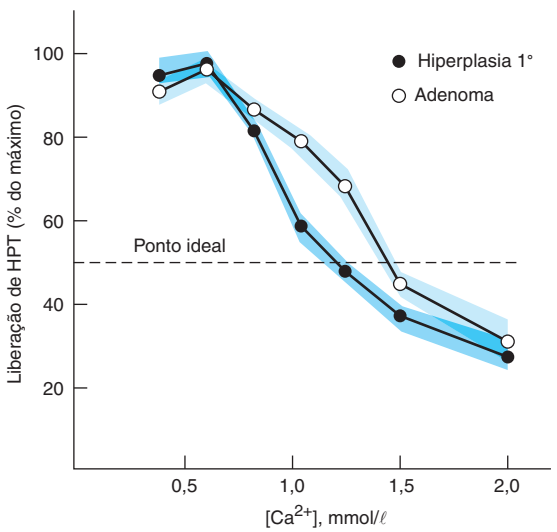



***Fig. 17.14*** Secreção de HPT *in vitro* por células da paratireóide de pacientes com adenomas e hiperplasia da tireóide. O ponto ideal para a secreção é a concentração de cálcio na qual a liberação de HPT é suprimida em 50%. Esse está deslocado para a direita na maioria dos adenomas da paratireóide quando comparados aos tecidos normais, nos quais o ponto ideal é de aproximadamente 1,0 mmol/ℓ de cálcio ionizado. (Reproduzido, com autorização, de Brown EM *et al.*: Dispersed cells prepared from humam parathyroid glands: distinct calcium sensitivity of adenomas vs primary hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1978;46:267.)

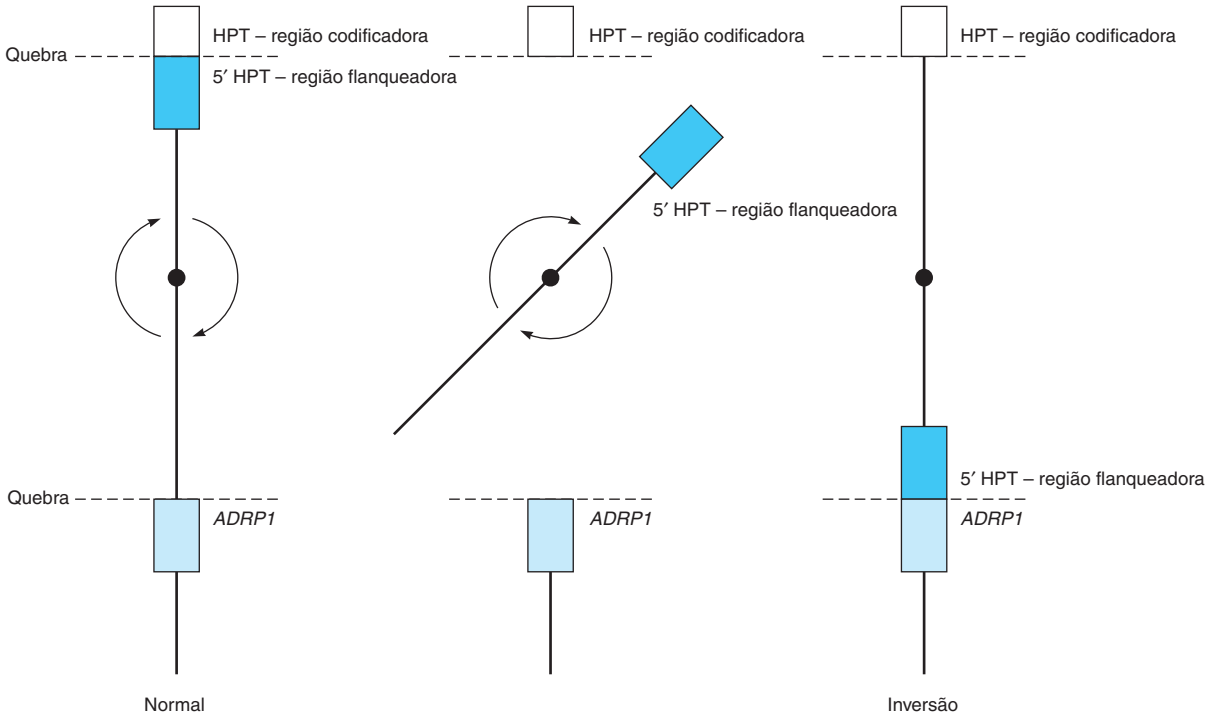



***Fig. 17.15*** **Rearranjo genético proposto para o cromossomo 11 em um subgrupo de adenomas esporádicos da paratireóide. Uma inversão na seqüência do DNA, próxima ao centrômero do cromossomo 11, posiciona a região reguladora 5′ do gene HPT (também localizado no cromossomo 11) ao lado do gene ADRP1, cujo produto está envolvido no controle do ciclo celular. Esse fato faz com que o gene ADRP1 fique sob o controle das seqüências reguladoras do HPT, que presumivelmente estariam fortemente ativas nas células da paratireóide.** (Modificado e reproduzido, com autorização, de Arnold A: Molecular genetics of parathyroid gland neoplasia. J Clin Endocrinol Metb 1993;77:1109.)

do cromossomo 11 assim como o gene que codifica o HPT. A análise do DNA do tumor da paratireóide sugere a ocorrência de um evento de inversão cromossômica que leva à justaposição do domínio regulador 5′ do gene *HPT* à frente do gene *ADRP1* (Fig. 17.15). Considerando que as seqüências reguladoras do gene *HPT* são responsáveis pela transcrição específica da célula, essa inversão foi inicialmente postulada como causadora de superprodução célula-específica do produto do gene *ADRP1* pela paratireóide. Um excesso de ciclina aumentaria o potencial proliferativo das células que apresentassem essa inversão e, após o tempo necessário, levaria a um excesso de HPT. Um modelo murino transgênico, no qual a ciclina D1 esteja superexpressa no tecido da paratireóide sob o controle do promotor do gene *HPT*, fornece evidências para esse mecanismo patogenético do hiperparatireoidismo primário.

O gene responsável pela síndrome NEM-I (*NEM1*), que produz a substância protéica *menina*, foi identificado em 1997. Acredita-se que ele age como um gene supressor de tumor. Considerando a hipótese de *dois sinais* da oncogênese, os pacientes com a NEM-I herdam um alelo *NEMI anormal* ou inativo de um dos pais. Esse defeito germinativo estará presente em todas as células. Durante a vida pós-natal, o outro alelo *MEN1* em uma célula da paratireóide, por exemplo, poderá sofrer mutação ou deleção espontânea. Se essa segunda mutação conferir uma vantagem no crescimento das células descendentes, ocorrerá uma proliferação clonal das células possuidoras da segunda mutação e, eventualmente, irá se originar um tumor. Em aproximadamente 25% dos adenomas benignos familiares da paratireóide, ocorre uma perda alélica do DNA no cromossomo 11, onde o gene *MEN1* está localizado.

A *menina* se localiza no núcleo, onde se liga ao fator de transcrição JunD *in vitro* e interrompe a transcrição. O papel da *menina* na fisiologia normal e os mecanismos pelos quais ela promove a formação de tumores na pituitária, no pâncreas e nas glândulas paratireóides são desconhecidos. Camundongos com deleção dirigida de ambos os genes que codificam o homólogo murino de *menina* (ou *Men1*) morrem no útero. Os camundongos heterozigotos para a deleção de *Men1* sobrevivem, porém desenvolvem tumores nas ilhotas do pâncreas, no córtex da supra-renal e nas glândulas paratireóide, tireóide e pituitária conforme envelhecem, servindo como um modelo para a síndrome NEM-I.

Encontra-se disponível um teste genético para detectar mutações no gene *NEM1*, de modo que possam ser feitos o controle apropriado do caso e o aconselhamento genético. O hiperparatireoidismo, tanto na NEM-IIa quanto na NEM-IIb, é causado por mutações na proteína RET. Está claro que a RET desempenha um papel importante na patogênese dos outros tumores endócrinos nessas síndromes assim como no carcinoma medular familiar da tireóide (ver mais adiante). Mas, ainda não foi elucidado como as mutações em RET alteram o crescimento da célula da paratireóide ou secreção de HPT.

## Manifestações clínicas

O hiperparatireoidismo pode se apresentar em diversas formas. Os pacientes com essa doença podem ser verdadeiramente assintomáticos, e o seu diagnóstico deve ser feito através de testes laboratoriais de seleção. Outros pacientes podem apresentar complicações esqueléticas ou nefrolitíase. Como o

cálcio afeta o funcionamento de quase todos os sistemas orgânicos, os sinais e sintomas de hipercalcemia são multiformes (Quadro 17.3). Conforme a natureza das queixas, pode-se suspeitar de que o paciente com hiperparatireoidismo primário esteja com um distúrbio psiquiátrico, malignidade ou, menos freqüentemente, doença granulomatosa, como a tuberculose ou sarcoidose.

O hiperparatireoidismo é um distúrbio crônico no qual o excesso de HPT persistente e a hipercalcemia podem produzir uma sintomatologia crescente, especialmente sintomas relacionados com cálculos renais e perda de massa óssea. Os cálculos recorrentes que contêm fosfato de cálcio ou oxalato de cálcio aparecem em cerca de 10 a 15% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário. A nefrolitíase pode ser complicada pela obstrução do trato urinário, por infecção e pela insuficiência renal progressiva. Os pacientes com excesso significativo de HPT podem apresentar reposição óssea aumentada e perda progressiva dos minerais dos ossos, especialmente nas mulheres após a menopausa, o que irá se refletir na reabsorção subperióstea, osteoporose (em especial do osso cortical) e até fraturas patológicas.

Entretanto, mensurável proporção de pacientes com hiperparatireoidismo primário é assintomática. Esses pacientes poderão não apresentar deterioração clínica, se o seu hiperparatireoidismo for monitorado em vez de ser tratado cirurgicamente. Como é difícil a identificação precisa desses pacientes, aconselha-se um acompanhamento regular quando for feito o diagnóstico de hiperparatireoidismo. Minoria de pacientes assintomáticos apresenta deterioração esquelética ou renal, o que representaria uma indicação cirúrgica.

As características radiológicas do hiperparatireoidismo primário são causadas pelos efeitos crônicos do excesso de HPT nos ossos e rins. Essas incluem a reabsorção subperióstea (em maior evidência nas clavículas e falanges distais), perda generalizada de massa óssea e os característicos, porém atualmente raros, tumores pardos. Em casos raros, a osteosclerose pode resultar da ação do excesso de HPT sobre os ossos. As chapas abdominais podem evidenciar nefrocalcinose ou nefrolitíase.

O diagnóstico diferencial completo da hipercalcemia deve ser considerado em todos os pacientes com essa anormalidade (Quadro 17.4). O hiperparatireoidismo primário é responsável pela maior parte dos casos de hipercalcemia no cenário dos pacientes externos. O diagnóstico de hiperparatireoidismo primário é confirmado por pelo menos duas avaliações simultâneas de cálcio e HPT intacto. Uma quantidade elevada ou inapropriadamente normal de HPT no caso de hipercalcemia é a principal característica para o estabelecimento do diagnóstico de hiperparatireoidismo primário (Quadro 17.5).

Os pacientes com hiperparatireoidismo secundário podem apresentar níveis de cálcio normais ou subnormais (ver mais adiante). Se a função renal estiver normal, o fosfato sérico também deverá se encontrar reduzido. Embora o HPT sérico se mostre elevado, o estado de desmineralização do osso e a deficiência crônica de vitamina D se combinam para produzir baixa carga filtrada de cálcio. Por isso, a excreção de cálcio pela urina

***Quadro 17.3*** Sinais e sintomas do hiperparatireoidismo primário

**Sistêmicos**
- Fraqueza
- Fadiga fácil
- Perda de peso
- Anemia
- Anorexia
- Prurido
- Calcificações ectópicas

**Neuropsiquiátricos**
- Depressão
- Concentração fraca
- Déficit de memória
- Neuropatia sensorial periférica
- Neuropatia motora
- Fraqueza muscular proximal e generalizada

**Ocular**
- Ceratopatia em forma de faixa

**Cardíacas**
- Intervalo QT abreviado
- Hipertensão

**Renais**
- Cálculos
- Poliúria, polidipsia
- Acidose metabólica
- Déficit de concentração
- Nefrocalcinose

**Esqueléticas**
- Osteopenia
- Fraturas patológicas
- Tumores pardos do osso
- Dor óssea
- Gota
- Pseudogota
- Condrocalcinose
- Osteíte fibrosa cística

**GI**
- Úlcera péptica
- Pancreatite
- Prisão de ventre
- Náuseas
- Vômitos

***Quadro 17.4*** Diagnóstico diferencial de hipercalcemia

- Hiperparatireoidismo primário
  - Adenoma
  - Carcinoma
  - Hiperplasia
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (benigna)
  - Hereditária: mutações no receptor de cálcio
  - Adquirida: auto-anticorpos que inibem o receptor de cálcio
- Hipercalcemia associada a malignidades
  - Tumores sólidos (a maioria com excesso de produção do peptídio relacionado com o hormônio da paratireóide)
  - Mieloma múltiplo
  - Leucemia e linfoma da célula T do adulto
  - Outros linfomas
- Tirotoxicose
- Drogas
  - Tiazidas
  - Lítio
  - Intoxicação por vitaminas D ou A
- Doenças granulomatosas
  - Sarcoidose
  - Tuberculose
  - Histoplasmose (e outras doenças fúngicas)
- Síndrome do leite-álcalis
- Insuficiência da supra-renal

***Quadro 17.5*** Achados laboratoriais na hipercalcemia de várias causas

| | $Ca^{2+}$ sérico | $PO_4^{3-}$ sérico | HPT intacto | PrHPT | 1,25 (OH)D sérico | $Ca^{2+}$ urinário |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hiperparatireoidismo primário | ↑ | ↓, N | ↑ | N, ND | N, ↑ | N, ↑[1] |
| Hipercalcemia associada a malignidades | ↑ | ↓, N | ND | ↑[2] | N, ↓ | ↑ |
| Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (benigna) | ↑ | N | N, ↑[3] | ND | N | ↓ |
| Hipercalcemia dependente de vitamina D | ↑ | N, ↑ | ↓ | ND | N, ↑[4] | ↑ |

N, normal; ND, não-detectável; HPT, hormônio da paratireóide; PrHPT, peptídio relacionado com o hormônio da paratireóide.
[1]Também pode estar baixo, conforme a carga filtrada de cálcio.
[2]Nos 70 a 80% de pacientes com câncer e com uma base humoral para a hipercalcemia.
[3]Elevações brandas no HPT têm sido observadas em alguns pacientes.
[4]A 1,25-$(OH)_2$D pode não estar marcantemente elevada em pacientes com intoxicação por vitaminas $D_2$ ou $D_3$.

é geralmente muito baixa. O nível de 25-(OH)D também se encontra reduzido ou indetectável nos estados de deficiência de vitamina D por causas diversas.

## HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR (BENIGNA)

### Etiologia

Em uma subpopulação de pacientes com hipercalcemia assintomática, o diagnóstico de **hipercalcemia hipocalciúrica familiar (benigna)** deve ser considerado. Os idivíduos com essa condição apresentam níveis séricos tipicamente elevados de cálcio e magnésio, bem como níveis de HPT normais ou levemente aumentados. Tal distúrbio é herdado de forma autossômica dominante. Em famílias com essa forma de hipercalcemia benigna, são observadas raras ocorrências de **hiperparatireoidismo primário neonatal grave**.

Na maioria das famílias estudadas, a hipercalcemia hipocalciúrica familiar é causada por mutação pontual no gene do receptor sensível ao cálcio da paratireóide. Os indivíduos com hipercalcemia benigna apresentam tipicamente uma cópia única do gene receptor de cálcio mutado. As crianças com hiperparatireoidismo neonatal grave, em geral como resultado da consangüinidade, costumam herdar duas cópias dos genes do receptor de cálcio mutado.

### Patogênese

O receptor sensível ao cálcio, um membro da superfamília dos receptores acoplados à proteína G, é altamente expresso na glândula paratireóide e no rim. Na paratireóide, a molécula atua na detecção de alterações da concentração de cálcio sérica ambiente e, portanto, ajusta a taxa de secreção de HPT. No rim, o receptor de cálcio ajusta o nível de excreção de cálcio pela urina, baseado na sua percepção da concentração sérica de cálcio.

Na hipercalcemia hipocalciúrica familiar e no hiperparatireoidismo neonatal, a habilidade para detectar o cálcio sérico está ausente tanto no rim quanto na paratireóide. A hipercalcemia hipocalciúrica familiar ocorre em razão de uma redução parcial — e no caso do hiperparatireoidismo neonatal, de uma redução marcante — na habilidade para perceber o cálcio extracelular. As células principais da paratireóide percebem erroneamente o cálcio sérico como "baixo", levando à secreção de HPT, quando esta deveria ser suprimida (Fig. 17.2). Tal fato produz níveis de HPT inapropriadamente normais ou levemente elevados. No rim, as concentrações séricas de cálcio também são detectadas (inapropriadamente) como baixas, e o cálcio é retido. Esse fato leva à hipocalciúria típica de tal condição. Conforme a dosagem do gene mutante, os sintomas clínicos tendem a ser brandos na hipercalcemia hipocalciúrica familiar e graves, podendo levar à morte, no hiperparatireoidismo neonatal.

### Manifestações clínicas

Os pacientes com hipercalcemia hipocalciúrica familiar apresentam elevações assintomáticas persistentes do cálcio sérico. Entretanto, não sofrem as conseqüências da disfunção do órgão terminal, característica do hiperparatireoidismo. Esses indivíduos são poupados da nefrolitíase, perda de massa óssea, hipertensão e disfunção renal que podem ocorrer em pacientes com hiperparatireoidismo primário. Os indivíduos com hipercalcemia hipocalciúrica familiar não são beneficiados pela paratireoidectomia. A sua hipercalcemia não desaparece após a cirurgia, a menos que seja realizada uma paratireoidectomia total. A cirurgia não é recomendada por ser a condição benigna.

Por outro lado, as crianças com hiperparatireoidismo neonatal apresentam hipercalcemia marcante, elevações significativas no nível sérico de HPT, desmineralização óssea ao nascer, hipotonia e falha profunda no desenvolvimento. Essas crianças precisam sofrer paratireoidectomia total imediata, enquanto recém-natas, para sobreviver.

No paciente com hipercalcemia assintomática, deve ser obtida cuidadosa história familiar com a intenção de documentar a hipercalcemia ou ocorrência de paratireoidectomias malsucedidas em outros membros da família. O cálcio urinário e a excreção de creatinina devem ser avaliados, para descartar a hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Nessa condição, os níveis de cálcio urinário se encontram tipicamente baixos e quase sempre inferiores a 100 mg/24 h (Quadro 17.5). A razão de depuração cálcio-creatinina é geralmente inferior a 0,01. Testes genéticos não estão disponíveis para essa condição, pois as mutações responsáveis por ela ficam dispersas ao longo do gene do receptor de cálcio, bastante longo.

Os anticorpos dirigidos contra o receptor de cálcio têm sido implicados nos distúrbios da secreção de HPT. Os auto-anticorpos que bloqueiam o receptor de cálcio têm sido identificados em pacientes com hipercalcemia, e os auto-anticorpos que estimulam o receptor, na hipocalcemia.

### AUTO-AVALIAÇÃO

15. *Qual é a causa mais comum do hiperparatireoidismo primário?*
16. *Qual é a ocorrência do hiperparatireoidismo nas síndromes da neoplasia endócrina múltipla?*
17. *Em que condições ocorre o hiperparatireoidismo secundário? Que sinais e sintomas o distinguem do hiperparatireoidismo primário?*
18. *Quais são os sinais e sintomas do hiperparatireoidismo primário? Como o hiperparatireoidismo primário pode ser distinguido da hipercalcemia hipocalciúrica familiar? Qual é o mecanismo responsável por essa diferença?*

## HIPERCALCEMIA DAS NEOPLASIAS MALIGNAS

### Etiologia

A hipercalcemia ocorre em aproximadamente 10% das malignidades, sendo mais comumente encontrada nos tumores sólidos, particularmente nos carcinomas da célula escamosa (p. ex., pulmão, esôfago), carcinoma renal e carcinoma da mama. A hipercalcemia ocorre em cerca de 33% dos pacientes com mieloma múltiplo, porém é rara em linfomas e leucemias.

### Patogênese

Os tumores sólidos produzem hipercalcemia secretando o PrHPT, cujas propriedades foram descritas anteriormente. Essa é a hipercalcemia humoral, que mimetiza o hiperparatireoidismo primário e resulta de aumento difuso na reabsorção óssea induzida pelos altos níveis de PrHPT circulantes e exacerbada pela propriedade do PrHPT em reduzir a excreção renal de cálcio.

O mieloma múltiplo produz hipercalcemia através de um outro mecanismo; as células do mieloma induzem à reabsorção óssea local ou à osteólise na medula óssea provavelmente pela liberação de citocinas com essa propriedade, como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral. Em casos raros, os linfomas produzem hipercalcemia humoral através da secreção de $1,25\text{-}(OH)_2D$.

Por fim, embora diversos pacientes hipercalcêmicos apresentem metástases ósseas, elas podem não contribuir diretamente para a patogênese da hipercalcemia.

### Manifestações clínicas

Diferentemente dos pacientes com hiperparatireoidismo primário, que costumam apresentar sintomas mínimos, os pacientes com hipercalcemia das neoplasias malignas se mostram francamente doentes. A hipercalcemia normalmente ocorre em estado de malignidade avançada — a sobrevivência média dos pacientes hipercalcêmicos é de apenas 6 semanas —, e o tumor é quase invariavelmente óbvio. Além disso, a hipercalcemia costuma ser grave e sintomática, com náuseas, vômitos, desidratação, confusão ou coma. Bioquimicamente, a hipercalcemia das neoplasias malignas caracteriza-se por diminuição no cálcio sérico e nível reduzido de HPT intacto (Quadro 17.5). Na maior parte dos tumores sólidos, o nivel sérico de PrHPT mostra-se elevado. Tais achados, juntamente com as diferenças na apresentação clínica, geralmente estabelecem a diferenciação, relativamente fácil, entre essa síndrome e o hiperparatireoidismo primário.

### AUTO-AVALIAÇÃO

19. *Que tumores costumam levar à hipercalcemia?*
20. *Quais são os mecanismos pelos quais um tumor pode causar hipercalcemia?*
21. *Quais são os sinais e sintomas clínicos da hipercalcemia das neoplasias malignas?*

## HIPOPARATIREOIDISMO E PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO

### Etiologia

O cálcio sérico total, medido no ensaio clínico, inclui a contribuição das formas de cálcio ionizadas, ligadas à proteína e complexadas. Entretanto, deve-se saber que os sintomas de hipocalcemia ocorrerão apenas se a fração de cálcio ionizada estiver reduzida. Além disso, apenas os pacientes com baixos níveis de cálcio ionizado deverão ser avaliados para a possibilidade de distúrbio hipocalcêmico.

Uma causa comum da redução de cálcio total no sangue é a hipoalbuminemia. Uma baixa albumina sérica reduz apenas o cálcio ligado à proteína e não à fração ionizada. Por isso, tais pacientes não precisam ser avaliados em busca de distúrbios minerais. Para determinar se o paciente hipoalbuminêmico possui um nível de cálcio ionizado baixo, tal parâmetro pode ser medido diretamente. Se esse teste laboratorial não estiver disponível de imediato, uma alternativa racional é corrigir o cálcio sérico total pela albumina sérica baixa, o que é feito ajustando o cálcio sérico em 0,8 mg/d$\ell$ para cima, para cada 1 g/d$\ell$ de redução na albumina sérica. Essa simples correção costuma levar o cálcio sérico para o seu nível normal.

O diagnóstico diferencial de um cálcio ionizado baixo é longo (Quadro 17.6). A hipocalcemia pode resultar da secreção reduzida de HPT, causada pelo **hipoparatireoidismo** ou pela hipomagnesemia. Ela também pode ser causada por diminuição de resposta do órgão terminal ao HPT apesar dos níveis adequados ou até excessivos do hormônio, chamada de **pseudo-hipoparatireoidismo**.

Todas as formas de hipoparatireoidismo são raras (Quadro 17.7). A maior parte dos casos é resultado de traumatismo inadvertido, remoção ou desvascularização das glândulas paratireóides durante a cirurgia da tireóide ou paratireóide. A incidência do hipoparatireoidismo pós-operatório (faixa de 0,2 a 30%) depende da extensão da cirurgia antecedente e habilidade do cirurgião em identificar o tecido da paratireóide normal e preservar o suprimento sanguíneo. A hipocalcemia pós-operatória pode ser transitória ou permanente. Alguns pacientes também podem ficar com a reserva da paratireóide diminuída.

Uma variedade de causas, além das complicações pós-cirúrgicas, pode produzir um estado absoluto ou relativo de deficiência

***Quadro 17.6*** Diagnóstico diferencial de hipocalcemia

**Incapacidade de secreção do hormônio da paratireóide (HPT)**
- Hipoparatireoidismo (ver Quadro 17.7)

**Resistência à ação do HPT**
- Pseudo-hipoparatireoidismo (tipos 1a, 1b e 2)
- Sepse associada à hipocalcemia

**Incapacidade de secreção do HPT e resistência à ação do HPT**
- Depleção crônica de magnésio como resultado de
  - Diarréia, absorção gastrintestinal imperfeita
  - Alcoolismo
  - Fármacos: antibióticos aminoglicosídicos, diuréticos de alça, cisplatina, anfotericina B
  - Nutrição parenteral
  - Perda renal primária

**Incapacidade de produção da 1,25-$(OH)_2$D**
- Deficiência de vitamina D como resultado de
  - Causas nutricionais
  - Doença hepática
  - Colestase
  - Distúrbios do intestino delgado que produzem absorção imperfeita
- Insuficiência renal
- Raquitismo dependente de vitamina D do tipo 1: atividade deficiente da hidroxilase-1$\alpha$ (muito raro)
- Osteomalacia induzida por tumor

**Resistência à ação da 1,25-$(OH_2)$D**
- Raquitismo dependente de vitamina D do tipo 2: defeito no receptor de vitamina D (muito raro)

**Desafios agudos aos mecanismos homeostáticos**
- Pancreatite (formação de sais de cálcio na gordura retroperitonial)
- Induzido por drogas (p. ex., EDTA, citrato, plicamicina, bifosfonatos, fosfato, foscarnete)
- Transplante de fígado (o citrato não é metabolizado, formando, assim, complexos de citrato de cálcio e reduzindo o cálcio ionizado)
- Rabdomiólise
- Síndrome do osso faminto (deposição aumentada no osso desmineralizado)
- Metástases osteoblásticas (p. ex., cânceres de mama ou próstata)
- Síndrome da lise tumoral (liberação aguda de fosfato pelas células tumorais como resultado de terapia citolítica)

de HPT (Quadro 17.7), tais como a insuficiência glandular auto-imune, depleção de magnésio, hipoparatireoidismo autossômico dominante ou recessivo ou ligado ao X, o hipoparatireoidismo resultante de mutações ativadoras do receptor de cálcio ou estimuladoras dos anticorpos dirigidos contra o receptor de cálcio (ver mais adiante) e o hipoparatireoidismo resultante de sobrecarga de ferro ou doença de Wilson. Em casos raros, ocorre ausência congênita das glândulas paratireóides (**síndrome de DiGeorge**), que se apresenta, no período neonatal ou na infância, acompanhada por defeito na imunidade celular. As mutações no gene do fator de transcrição CGSB (célula glial sem B), essencial para o desenvolvimento das glândulas paratireóides, também são relacionadas com o hipoparatireoidismo isolado familiar.

Duas síndromes de **insuficência poliglandular auto-imune** têm sido observadas. Os pacientes com insuficiência poliglandular do tipo 1 normalmente apresentam candidíase mucocutânea, doença de Addison (insuficiência da supra-renal) e hipoparatireoidismo. Esses distúrbios aparecem tipicamente durante a adolescência ou aos 20 anos (Fig. 17.16).

Auto-anticorpos contra os tecidos da supra-renal e paratireóide são encontrados na maioria desses pacientes. Eventualmente, outras glândulas endócrinas podem estar envolvidas (p. ex., gônadas, tireóide e pâncreas). A síndrome da insuficiência poliglandular do tipo 1 (poliendocrinopatia auto-imune, candidíase, distrofia ectodérmica — PEACDE) é um distúrbio autossômico recessivo que tem sido considerado como decorrente de mutações em um gene denominado de regulador auto-imune (*REAI*), expresso normalmente em uma subpopulação das células epiteliais do timo envolvidas na seleção negativa das células T auto-reativas durante a seleção clonal. Esses clones das células T estão de alguma forma envolvidos no reconhecimento das moléculas da superfície de células endócrinas (p. ex., supra-renal, paratireóide). A falha na deleção apropriada de tais clones das células T é tida como responsável pela destruição auto-imune das células endócrinas afetadas na síndrome da insuficiência poliglandular do tipo 1.

A síndrome da insuficiência poliglandular do tipo 2 (**síndrome de Schmidt**) caracteriza-se pelo hipotireoidismo e pela insuficiência da supra-renal, não costumando envolver as glândulas paratireóides (ver Cap. 21).

## Patogênese

A patogênese do hipoparatireoidismo é, na maioria dos casos, direta. O distúrbio mineral ocorre porque a quantidade de HPT liberado é inadequada para manter as concentrações de cálcio sérico normais, resultando em hipocalcemia. A hiperfosfatemia também é observada nesses pacientes, já que o HPT deixa de promover a excreção de fosfato no túbulo proximal. Como o HPT é necessário para estimular a produção renal de 1,25-$(OH)_2$D, os níveis de 1,25-$(OH)_2$D ficam reduzidos em pacientes com hipoparatireoidismo. Em seguida, a hiperfosfatemia bloqueia a síntese da 1,25-$(OH)_2$D. Os níveis baixos de 1,25-$(OH)_2$D levam à redução na absorção intestinal de cálcio. Na ausência de quantidades adequadas de 1,25-$(OH)_2$D e HPT, a mobilização de cálcio a partir dos ossos é anormal. Como existe menos HPT disponível para atuar no néfron distal, a excreção urinária de cálcio pode ser alta, especialmente por causa da hipocalcemia. Uma combinação desses mecanismos contribui para os distúrbios minerais encontrados nos pacientes com hipoparatireoidismo.

***Quadro 17.7*** Causas do hipoparatireoidismo

- Complicações da cirurgia da tireóide ou paratireóide
- Auto-imunes
  - Isoladas
  - Insuficiência poliglandular
- Pós-terapia com $I^{131}$ para a doença de Graves ou câncer da tireóide
- Secundárias à sobrecarga de ferro, doença de Wilson
- Síndrome de DiGeorge: distúrbio autossômico recessivo com a ausência congênita das glândulas paratireóides e disgenesia ou agenesia tímicas
- Formas hereditárias do hipoparatireoidismo: autossômicas dominante ou recessiva e recessiva ligada ao X
- Mutações ativadoras do receptor de cálcio
- Síndrome auto-imune adquirida, causada pelos auto-anticorpos ativadores do receptor de cálcio
- Secundárias à depleção de magnésio
- Invasão tumoral (muito rara)
- Síndromes de Kearns-Sayre e de Kenny
- Nefrose hereditária, surdez nervosa e hipoparatireoidismo

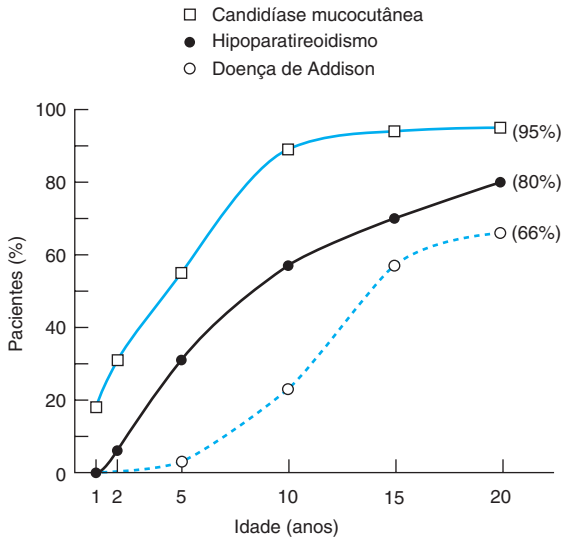



***Fig. 17.16*** Incidência cumulativa de três manifestações comuns da insuficiência poliglandular auto-imune do tipo 1, comparadas com a idade do seu aparecimento em uma coorte de 68 pacientes. Os dados entre parênteses refletem as incidências aos 20 anos de idade. (Dados obtidos de Ahonen P *et al.*: Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy [APECED] in a series of 68 patients. Engl J Med 1990;322:1829.)

A depleção de magnésio é uma causa comum da hipocalcemia. A patogênese da hipocalcemia, nesse ensaio clínico, está relacionada com um estado funcional e reversível de hipoparatireoidismo.Também ocorre diminuição das respostas renal e esquelética ao HPT. A depleção de magnésio pode ocorrer por diversas causas, tais como o alcoolismo crônico, a diarréia e drogas, como os diuréticos de alça, os antibióticos aminoglicosídicos, a anfotericina B e a cisplatina (Quadro 17.6). O magnésio é necessário à manutenção das respostas normais à secreção de HPT. Uma vez que as reservas de magnésio do corpo sejam restabelecidas, os níveis de HPT se elevarão apropriadamente em resposta à hipocalcemia, e o equilíbrio mineral será restabelecido.

No **pseudo-hipoparatireoidismo**, os níveis de HPT na circulação mostram-se adequados, porém a habilidade dos tecidos-alvo (rim e osso) em responder ao hormônio fica abaixo do normal. No pseudo-hipoparatireoidismo do tipo 1, a habilidade do HPT em gerar um aumento no segundo mensageiro cAMP mostra-se reduzida. Em alguns pacientes, isso ocorre por causa de uma deficiência no conteúdo celular da subunidade $\alpha$ da proteína G estimuladora ($\alpha G_e$), que liga o receptor de HPT à enzima adenililciclase (1º tipo). Em outros pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo, os níveis de $\alpha G_e$ se encontram normais e, em alguns casos, ocorre uma regulação alterada da transcrição do gene $\alpha G_e$ (tipo 1b). Em pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo do tipo 2, o cAMP urinário mantém-se normal, porém a resposta fosfatúrica ao HPT infundido fica reduzida. A patogênese dessa forma mais rara de resistência ao HPT permanece obscura.

Os pacientes com mutações ativadoras do receptor de cálcio se apresentam tipicamente com hipocalcemia autossômica dominante e hipercalciúria. Ambos os defeitos são causados por um aumento na sensibilidade dos receptores de cálcio, que abortam a secreção de HPT, e por reabsorção renal de cálcio quando os níveis séricos de cálcio se encontram inferiores aos normais. Esses indivíduos raramente apresentam sintomas da sua hipocalcemia, normalmente branda — porém, se receberem vitamina D, estarão propensos a desenvolver hipercalciúria marcante, nefrocalcinose e até insuficiência renal.

## Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas da hipocalcemia são similares independentemente da causa fundamental (Quadro 17.8). Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar tetania latente ou evidente. A **tetania** é definida como contrações musculares tônicas espontâneas. Os espasmos dolorosos do carpo e o estridor laríngeo são manifestações marcantes da tetania. A tetania latente pode ser demonstrada testando os sinais de Chvostek e Trousseau. O **sinal de Chvostek** é realizado com uma batida no nervo facial anterior à orelha. A contração dos músculos faciais ipsolaterais indica um teste positivo. Um **sinal de Trousseau** positivo é demonstrado inflando o esfigmomanômetro com o manguito em torno do braço, acima da pressão sanguínea sistólica durante 3 min. Em indivíduos hipocalcêmicos, esse procedimento leva a dolorosas contrações e espasmos dos músculos do carpo (Fig. 17.17). Se a hipocalcemia for grave e desconhecida, poderão ocorrer um comprometimento das vias respiratórias, acessos generalizados e até a morte.

A hipocalcemia crônica pode produzir calcificações intracranianas com predileção pelos núcleos basais, as quais podem ser detectadas pela TC, RM ou radiografias de crânio. A hipocalcemia crônica também pode aumentar a calcificação do cristalino e a formação de catarata.

***Quadro 17.8*** Sinais e sintomas da hipocalcemia

| | |
|---|---|
| Sistêmicos | Confusão<br>Fraqueza<br>Retardamento mental<br>Alterações comportamentais |
| Neuromusculares | Parestesias<br>Psicose<br>Acessos<br>Espasmos carpopedálicos<br>Sinais de Chvostek e de Trousseau<br>Depressão<br>Contração muscular<br>Parkinsonismo<br>Irritabilidade<br>Calcificações dos núcleos basais |
| Cardíacos | Intervalo QT prolongado<br>Alterações da onda T<br>Insuficiência cardíaca congestiva |
| Oculares | Catarata |
| Dentárias | Hipoplasia do esmalte dos dentes<br>Formação deficiente da raiz<br>Falha no aparecimento da dentição adulta |
| Respiratórios | Laringospasmo<br>Broncospasmo<br>Estridor |



***Fig. 17.17*** Posição dos dedos no espasmo do carpo causado pela tetania hipocalcêmica. (Reproduzido, com autorização, de Ganon WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

Além dos sinais e sintomas da hipocalcemia, os pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo de 1º tipo apresentam uma constelação de características conhecidas coletivamente como **osteodistrofia hereditária de Albright**, consistindo em pequena estatura, obesidade, retardamento mental, braquicefalia, encurtamento dos quarto e quinto metacarpos, bem como dos ossos do metatarso, e ossificações subcutâneas. Considerando o diagnóstico diferencial de hipocalcemia, o ensaio clínico deve servir de guia. Uma história familiar positiva é muito importante na sustentação de um diagnóstico de pseudo-hipoparatireoidismo e das outras formas hereditárias de hipoparatireoidismo. O paciente com hipocalcemia, hiperfosfatemia e um nível sérico normal de creatinina provavelmente apresentará hipoparatireoidismo. Deve-se pesquisar a existência de história de cirurgia ou irradiação do pescoço. Pode ocorrer um longo período latente antes da hipocalcemia sintomática, mesmo no hipoparatireoidismo pós-cirúrgico. O exame físico pode ser de grande ajuda, caso se identifiquem sinais de hipocalcemia, estigmas da osteodistrofia hereditária de Albright ou outras características da insuficiência poliglandular auto-imune (p. ex., vitiligo, candidíase mucocutânea). Os pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo de 1º tipo geralmente apresentam outras anormalidades endócrinas, como o hipotireoidismo primário ou a insuficiência das gônadas.

No diagnóstico diferencial da hipocalcemia, os achados laboratoriais são extremamente úteis (Quadro 17.9). O fosfato sérico geralmente (não invariavelmente) se encontra elevado no hipoparatireoidismo e pseudo-hipoparatireoidismo. Na depleção de magnésio, o fosfato sérico costuma estar normal. No hiperparatireoidismo secundário não causado por insuficiência renal, o fosfato sérico mostra-se tipicamente baixo. Os níveis séricos de HPT são cruciais na determinação da causa da hipocalcemia. O HPT apresenta-se classicamente elevado no pseudo-hipoparatireoidismo não-tratado, diferentemente do que acontece no hipoparatireoidismo ou na depleção de magnésio. O HPT intacto pode não ser detectado, ficar baixo ou normal em pacientes com hipoparatireoidismo, conforme a reserva funcional da paratireóide. Em pacientes com hiperparatireoidismo secundário resultante de defeitos na produção ou biodisponibilidade da vitamina D, o ensaio clínico geralmente sugere um problema com a vitamina D (p. ex., enterite regional, ressecção do intestino, doença hepática). A presença de um baixo nível de 25-(OH)D e um HPT aumentado confirma esse diagnóstico.

A avaliação do magnésio sérico é o primeiro passo para descartar a depleção de magnésio como causa de hipocalcemia, devendo ser parte da avaliação inicial. Se o magnésio urinário estiver inapropriadamente elevado em relação ao magnésio sérico, deverá estar ocorrendo uma perda renal de magnésio. Os níveis de HPT, nesse ensaio, se encontram tipicamente baixos ou normais. Entretanto, os níveis normais de HPT não são apropriados na presença de hipocalcemia.

O diagnóstico de pseudo-hipoparatireoidismo pode ser confirmado medindo o cAMP urinário e as respostas ao fosfato após a infusão de (1-34)HPT humana sintética. Essa manobra é concebida para provar que existe resistência de órgão terminal ao HPT e determinar se o diagnóstico é de pseudo-hipoparatireoidismo dos tipos 1 ou 2.

O hipoparatireoidismo pode variar em gravidade e, portanto, na sua necessidade de terapia. Em alguns pacientes com reserva diminuída da paratireóide, apenas as situações de estresse aumentado sobre as glândulas, como a gravidez ou amamentação, induzem à hipocalcemia. Em outros pacientes, a deficiência de HPT é um distúrbio sintomático crônico, que requer terapias prolongadas com suplementos de cálcio e análogos da vitamina D. Todos os pacientes assim tratados devem passar por monitoração periódica do cálcio sérico, do cálcio urinário e da função renal. Os pacientes com hipoparatireoidismo auto-imune também devem ser examinados regularmente para investigar o desenvolvimento da insuficiência da supra-renal, hipotireoidismo e diabetes melito, bem como de outras complicações da síndrome de insuficiência poliglandular do tipo 1.

***Quadro 17.9*** Achados laboratoriais na hipocalcemia

| | $Ca^{2+}$ sérico | $PO_4^{3-}$ sérico | HPT intacto | 25-$(OH)D_3$ | Resposta do cAMP urinário à infusão de HPT |
|---|---|---|---|---|---|
| Hipoparatireoidismo | ↓ | ↑, N | ↓, N[1] | N | N |
| Pseudo-hipoparatireoidismo | ↓ | ↑, N | ↑ | N | ↓ |
| Depleção de magnésio | ↓ | N | ↓, N[1] | N | N |
| Hiperparatireoidismo secundário[2] | ↓ | N, ↓ | ↑ | ↓ | N |

HPT, hormônio da paratireóide; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico.
[1]Pode estar normal, porém inapropriado para o nível de cálcio sérico.
[2]Por exemplo, como resultado da deficiência de vitamina D; excreção urinária de cálcio geralmente inferior a 50 mg/24 h.

## AUTO-AVALIAÇÃO

22. *Quais são as causas do hipoparatireoidismo?*
23. *Qual é o mecanismo do pseudo-hipoparatireoidismo?*
24. *Quais são os sinais e sintomas da hipocalcemia?*
25. *Como os estudos laboratoriais podem ser usados para distinguir as várias causas da hipocalcemia?*

# CARCINOMA MEDULAR DA TIREÓIDE

## Etiologia

O carcinoma medular da glândula tireóide, uma neoplasia da célula C, contribui com apenas 5 a 10% das malignidades da tireóide. Aproximadamente 80% são esporádicos e 20% familiares, ocorrendo nas NEM-IIa e NEM-IIb autossômicas dominantes, bem como nas síndromes não-NEM. Nos casos esporádicos, o tumor costuma ser unilateral. Entretanto, nas formas hereditárias, os tumores são freqüentemente bilaterais e multifocais.

## Patogênese

O padrão de crescimento do carcinoma medular é lento, porém progressivo, e a invasão local das estruturas adjacentes é comum. O tumor se espalha hematogenicamente, com metástases típicas para os linfonodos, osso e pulmão. A progressão clínica desse câncer é variável. Embora possam ocorrer metástases precoces para os linfonodos cervical e do mediastino em até 70% dos pacientes, o tumor ainda costuma se comportar de forma indolente. Na minoria dos casos, um padrão de crescimento tumoral mais agressivo pode ser observado. A detecção precoce em indivíduos de alto risco, como aqueles com história familiar de carcinoma medular ou NEM-IIa ou NEM-IIb, é crucial para impedir o avanço da doença e as metástases a distância. A sobrevivência total é estimada em 80% por 5 anos e em 60% por 10 anos.

Os pacientes com NEM-II desenvolvem carcinoma medular com freqüências próximas a 100%. A hiperplasia da célula C precede tipicamente o desenvolvimento do câncer. Mas NEM-IIa e II-b, as lesões da tireóide são malignas. Por outro lado, os feocromocitomas associados às NEM-IIa ou NEM-IIb não costumam ser malignos. O hiperparatireoidismo na NEM-Iia, raro, costuma ser causado por hiperplasia difusa e não por malignidade. A hipercalcitoninemia crônica, como resultado de tumor, também pode contribuir para a patogênese da hiperplasia da paratireóide. Tal hiperplasia é raramente encontrada em pacientes com a NEM-IIb ou carcinoma esporádico. As mutações germinativas no proto-oncogene *RET,* localizado no cromossomo 10, são tidas como causais para as três formas de carcinoma medular, tais como o câncer medular da tireóide isolado familiar, a NEM-IIa e a NEM-IIb.

## Manifestações clínicas

O carcinoma medular esporádico ocorre com freqüência semelhante em homens e mulheres, sendo tipicamente encontrado em pacientes com mais de 50 anos. Nas NEM-IIa e NEM-IIb, o tumor ocorre em uma idade menos avançada, geralmente na infância. Na verdade, a ocorrência do carcinoma medular em um paciente com menos de 40 anos sugere carcinoma medular familiar ou NEM-IIa ou IIb. O carcinoma medular pode estar presente como um único nódulo ou como nódulos múltiplos na tireóide. Os pacientes com carcinoma medular esporádico costumam apresentar linfadenopatia cervical palpável.

Como as células C são células neuroendócrinas, esses tumores possuem a capacidade de liberar calcitonina e outros hormônios, como as prostaglandinas, serotonina, adrenocorticotrofina, somatostatina e o peptídio relacionado com o gene da calcitonina. A serotonina, a calcitonina ou as prostaglandinas têm sido implicadas na patogênese da diarréia secretora observada em aproximadamente 25% dos pacientes com carcinoma medular. Estando a diarréia presente, costuma sugerir um grande volume tumoral ou doença metastática. Os pacientes também podem apresentar rubor, atribuído à produção de substância P ou do peptídio relacionado com o gene da calcitonina pelo tumor, pois ambos são vasodilatadores.

Em um paciente suspeito de carcinoma medular, uma varredura da tireóide com radionuclídio pode demonstrar um ou mais nódulos frios, os quais se apresentam sólidos na ultra-sonografia. Uma biopsia por aspiração com agulha fina mostra a lesão característica da célula C com imunocoloração positiva para a calcitonina. Surpreendentemente, na maioria dos casos, não se suspeita do diagnóstico de carcinoma medular no período pré-operatório, e este, sim, é feito em cortes congelados no momento da cirurgia. O tumor é propenso a apresentar grandes calcificações, que podem ser evidenciadas nos raios X do pescoço. As metástases ósseas podem ter aparência lítica ou esclerótica, e as metástases pulmonares podem ser evidenciadas por reações fibróticas.

O teste laboratorial mais importante na determinação da presença e extensão do carcinoma medular é o nível de calcitonina. Os níveis de calcitonina circulante se encontram tipicamente elevados na maioria dos pacientes, e os níveis séricos se correlacionam com o volume tumoral. Na hiperplasia da célula C, a calcitonina pode ou não ficar elevada. Entretanto, esses pacientes costumam apresentar testes desafiadores anormais. O gliconato de cálcio (2 mg/kg de cálcio elementar) é injetado por via intravenosa durante 1 min, seguido pela pentagastrina (0,5 μg/kg) durante 5 s. O teste desafiador é baseado na habilidade do cálcio e da gastrina sintética, análoga à pentagastrina, de estimular a liberação de calcitonina em pacientes com massa aumentada da célula C, resultante de hiperplasia ou de carcinoma. Um aumento na calcitonina sérica maior do que duas vezes a resposta normal é considerado anormal. Deve-se ter em mente que podem ocorrer testes desafiadores falsos positivos para a calcitonina.

Os níveis seriados de calcitonina representam um parâmetro útil para o monitoramento das respostas terapêuticas em pacientes com carcinoma medular ou para diagnosticar uma recorrência, juntamente com o exame clínico e com os procedimentos de imagem. Os níveis de calcitonina costumam refletir a extensão da doença. Se o tumor se tornar menos diferenciado, os níveis de calcitonina poderão não mais refletir o volume tumoral. Outro marcador tumoral útil para o carcinoma medular é o antígeno carcinoembrionário (ACE). Esse antígeno se encontra freqüentemente elevado em pacientes com carcinoma medular e está presente em todos os estágios da doença. Elevações rápidas no ACE indicam um prognóstico pior.

A cirurgia é a terapia de escolha para os pacientes com carcinoma medular da tireóide. Indica-se a tireoidectomia total,

já que os tumores costumam ser multicêntricos. Os pacientes também poderão receber iodo radioativo para a remoção de qualquer tecido residual da tireóide, pois qualquer célula C remanescente poderá sofrer degeneração maligna. Eles deverão ser monitorados indefinidamente na procura de recorrências, pois esses tumores podem ser bastante indolentes. Todos os pacientes com carcinoma medular da tireóide, seja familiar ou esporádico, deverão ser testados para mutações no oncogene *RET*. Esse teste está disponível hoje, comercialmente e superou o teste desafiador da calcitonina em pacientes de famílias com carcinoma medular isolado ou NEM-IIa ou IIb. Mais de 90% dos pacientes com NEM-II apresentam mutações *RET*. Os casos esporádicos de carcinoma medular da tireóide também devem ser avaliados para detectar a ocorrência de uma nova mutação, para a qual outros membros da família poderão, em seguida, ser investigados. O teste de DNA realizado adequadamente é essencialmente preciso na previsão do estado de portador do gene, podendo ser usado preventivamente para recomendar a tireoidectomia profilática em pacientes jovens com NEM-II, antes do desenvolvimento da hiperplasia da célula C ou do próprio carcinoma.

Os pacientes com NEM-IIa ou IIb, mesmo na ausência de sintomas, devem passar por testes de seleção para a possibilidade de feocromocitoma, antes da cirurgia da tireóide. Esses testes incluem a determinação das catecolaminas e de seus metabólitos na urina, bem como a TC da supra-renal. Tais tumores podem estar clinicamente silenciosos no momento do diagnóstico do carcinoma medular, devendo ser removidos antes da tireoidectomia (Cap. 12).

### AUTO-AVALIAÇÃO

**26.** *Como você pode estabelecer o diagnóstico de carcinoma medular da tireóide?*

**27.** *Qual é o tratamento para o carcinoma medular?*

**28.** *Que pacientes apresentam alto risco para o carcinoma medular?*

## OSTEOPOROSE

### Etiologia

A osteoporose é definida como massa óssea reduzida. O osso apresenta composição normal, porém fica diminuído em quantidade. A massa óssea aumenta rapidamente durante a infância e muito rapidamente na adolescência; metade da densidade óssea do adulto é alcançada entre os 13 e 19 anos (Fig. 17.18). O pico da massa óssea é atingido em torno dos 25 anos de idade. Em seguida, a massa óssea permanece relativamente estável durante a idade adulta, seguida de rápida perda de osso nas mulheres, no período da menopausa. Nos últimos estágios da vida, tanto homens quanto mulheres continuam a perder osso, embora em uma taxa mais lenta do que a observada no período da menopausa.

O alcance do pico máximo de massa óssea depende da nutrição ótima, atividade física e exposição hormonal durante a infância e adolescência. A nutrição e o ganho de peso inadequado levam à diminuição do pico de massa óssea. Quando

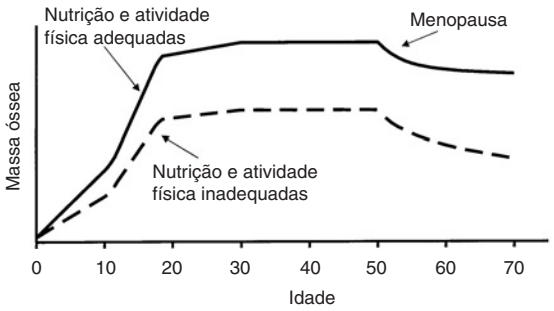



***Fig. 17.18*** **Massa óssea em mulheres em função da idade, demonstrando o efeito potencial da nutrição subótima e da atividade física durante o tempo crítico do crescimento do osso na infância e adolescência.** (Reproduzido e modificado, com autorização, de Heaney RP *et al.*: Peak bone mass. Osteo Int 2000;11:985.)

completado o crescimento ósseo, a massa óssea é determinada pelo nível do pico de massa óssea atingido e pela subseqüente taxa de perda. A genética é muito importante na determinação da massa óssea. Há muito tempo se sabe que os negros apresentam um maior pico de massa óssea do que os brancos ou asiáticos, e que são relativamente protegidos da osteoporose. Atualmente parece que, na população caucasiana, mais da metade da variância da massa óssea é determinada geneticamente. Entretanto, diversos fatores hormonais e ambientais podem reduzir o pico de massa óssea geneticamente determinado ou acelerar a perda de minerais, representando, por isso, importantes fatores de risco para a osteoporose (Fig. 17.18 e Quadro 17.10).

O fator etiológico mais importante da osteoporose é a deficiência de esteróides sexuais. A deficiência de estrogênio, que ocorre após a menopausa, acelera a perda de osso; as mulheres após a menopausa consistentemente apresentam menos massa óssea e maior incidência de fraturas osteoporóticas do que os homens. Com respeito ao osso, a testosterona funciona da mesma forma para os homens do que o estrogênio para as mulheres, e os homens com gônadas hipofuncionantes também experimentam uma perda de osso acelerada. Por isso, os homens em terapia de privação de androgênio para o câncer da próstata podem sofrer perda óssea acelerada e apresentar maior risco de fratura. Outro fator importante é o uso de corticosteróides ou excesso de cortisol endógeno na síndrome de Cushing. A osteoporose induzida por glicocorticóides é uma das mais devastadoras complicações da terapia crônica com esses agentes. Alguns outros medicamentos, como o hormônio da tireóide, os anticonvulsivos e a terapia crônica com heparina, a imobilização, o abuso do álcool e o fumo também são fatores de risco para a osteoporose. A dieta é igualmente importante. Como será discutido mais adiante, uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D é necessária para atingir um pico ótimo de massa óssea e minimizar a taxa de perda. Mas, outros fatores alimentares também podem ser importantes. A osteoporose é mais prevalente nas sociedades ocidentais e tem sido especulado que a nossa alta taxa de ingestão de proteína e de cloreto de sódio, ou de fatores relacionados, pode predispor à osteoporose, provavelmente aumentando as perdas de cálcio pela urina. Muitos distúrbios adicionais que afetam os sistemas GI, hematológico e do tecido conjuntivo podem contribuir para o desenvolvimento da osteoporose (Quadro 17.10).

***Quadro 17.10*** Causas da osteoporose

| |
|---|
| Osteoporose primária |
| Idade (senilidade ou involução) |
| Juvenil |
| Idiopática (adultos jovens) |
| Distúrbios do tecido conjuntivo |
| Osteogênese imperfeita |
| Homocistinúria |
| Síndrome de Ehlers-Danlos |
| Síndrome de Marfan |
| Induzidas por fármacos e drogas |
| Corticosteróides |
| Álcool |
| Hormônio da tireóide |
| Heparina crônica |
| Anticonvulsivantes |
| Hematológicas |
| Mieloma múltiplo |
| Mastocistose sistêmica |
| Imobilização |
| Endócrinas |
| Hipogonadismo |
| Hipercortisolismo |
| Hipertireoidismo |
| Hiperparatireoidismo |
| Distúrbios gastrintestinais |
| Gastrectomia subtotal |
| Síndromes de má absorção |
| Icterícia obstrutiva |
| Cirrose biliar |

## Patogênese

Como o remodelamento do osso envolve tanto a sua reabsorção pelos osteoclastos quanto a deposição do osso novo pelos osteoblastos, a perda óssea pode resultar da reabsorção óssea aumentada, da diminuição da formação do osso ou da combinação dos dois eventos. A osteoporose após a menopausa é a conseqüência da reabsorção óssea acelerada. A excreção urinária de cálcio e metabólitos do colágeno do osso, como as ligações cruzadas de piridinolina, aumenta, o nível de HPT sérico é de alguma forma extinguido, e, se for feita uma biopsia do osso, será observado um aumento nas superfícies de reabsorção. A taxa de formação do osso também se mostra aumentada, com uma elevação na fosfatase alcalina sérica e no nível sérico da proteína de matriz óssea osteocalcina, refletindo a atividade osteoblástica aumentada. Esse estado de alto metabolismo é o resultado direto da deficiência de estrogênio e pode ser revertido com a terapia de reposição de estrogênio.

A fase acelerada de perda óssea por deficiência de estrogênio começa imediatamente após a menopausa (natural ou cirúrgica), sendo mais evidente no osso trabecular, remodelado mais rapidamente. O osso trabecular espinhal perde até 5 a 20% de minerais por ano em mulheres após a menopausa, e as fraturas osteoporóticas em mulheres que entraram em menopausa precoce costumam ocorrer na coluna, uma região do osso trabecular. Após 5 a 15 anos, a taxa de perda óssea diminui, de modo que se torna semelhante para ambos os sexos após os 65 anos de idade.

A base celular para a ativação da reabsorção óssea nos estados de deficiência de estrogênio ou androgênio não é bem conhecida. Os osteoclastos possuem receptores de estrogênio e poderiam responder diretamente a essa deficiência, porém também existem evidências de que citocinas estimuladoras dos osteoclastos, como a interleucina-6, podem ser liberadas por outras células ósseas nos estados de deficiência de estrogênio.

A patogênese da perda óssea relacionada com a idade foi menos estabelecida. Começa após os 30 anos, é relativamente lenta e ocorre, inicialmente, em taxas semelhantes independentes de sexo ou raça. Pensava-se anteriormente que os pacientes mais velhos com osteoporose oscilavam entre estados de baixo metabolismo, caracterizados por atividade osteoblástica fortemente diminuída, e estados de alto metabolismo, que lembram a fase acelerada da perda óssea após a menopausa. Atualmente, parece que apenas alguns indivíduos se encontram verdadeiramente em um estado de baixo metabolismo. Por exemplo, os níveis séricos de osteocalcina permaneceriam elevados durante as últimas décadas da vida, sugerindo que a atividade osteoblástica não tivesse sido absolutamente diminuída. Entretanto, é provável que o equilíbrio da atividade celular esteja alterado, com uma resposta reduzida do osteoblasto à reabsorção óssea continuada, de modo que as cavidades seriam incompletamente preenchidas pela formação de osso novo durante o ciclo de remodelamento.

Um fator importante na patogênese da perda óssea relacionada com a idade é uma deficiência relativa na ingestão de cálcio e de 1,25-$(OH)_2$D. A capacidade do intestino de absorver cálcio diminui com a idade. Como as perdas renais de cálcio são obrigatórias, uma diminuição na sua eficiência de absorção indica que a ingestão de cálcio alimentar deverá ser aumentada, para impedir o equilíbrio de cálcio negativo. Estima-se que sejam necessários cerca de 1.200 mg/dia de cálcio elementar para manter o seu equilíbrio em pessoas com mais de 65 anos de idade (Quadro 17.11). As mulheres americanas nessa faixa etária ingerem 500 a 600 mg/dia de cálcio. A ingestão de cálcio por homens é um pouco maior. Além disso, alguns indivíduos mais velhos podem ser deficientes em vitamina D, prejudicando conseqüentemente a sua habilidade em absorver cálcio. Em climas setentrionais, particularmente onde a luz do sol é reduzida durante os meses de inverno, baixos níveis limítrofes de 25-(OH)D e hiperparatireoidismo secundário brando são observados no final do inverno.

O nível de HPT aumenta com a idade. Esse pode ser um exemplo de hiperparatireoidismo secundário que resulte da seguinte seqüência de eventos: a conhecida redução, que ocorre com a idade, na massa de tecido renal funcional poderia levar a uma diminuição na síntese renal de 1,25-$(OH)_2$D, que liberaria

***Quadro 17.11*** Ingestões recomendadas de cálcio e vitamina D

| Idade | Cálcio (mg/dia) | Vitamina (UI/dia) |
|---|---|---|
| 0 a 6 meses | 210 | 200 |
| 7 a 12 meses | 270 | 200 |
| 1 a 3 anos | 500 | 200 |
| 4 a 8 anos | 800 | 200 |
| 9 a 18 anos | 1.300 | 200 |
| 19 a 50 anos | 1.000 | 200 |
| 51 a 70 anos | 1.200 a 1.500 | 400 |
| 70 anos ou mais | 1.200 a 1.500 | 600 |

diretamente a secreção de HPT da sua inibição normal pela 1,25-$(OH)_2$D. O nível reduzido de 1,25-$(OH)_2$D também diminuiria a absorção de cálcio, exacerbando uma incapacidade intrínseca do intestino idoso em absorver cálcio normalmente. Em seguida, o hiperparatireoidismo secundário ocorreria como resultado dos dois efeitos da deficiência de 1,25-$(OH)_2$D sobre a glândula paratireóide e o intestino. Além disso, a resposta da glândula paratireóide à inibição pelo cálcio é diminuída com a idade. O hiperparatireoidismo do idoso poderá, então, resultar dos efeitos combinados da idade sobre o rim, intestino e glândulas paratireóides.

A provisão de suplementação alimentar com vitamina D, em quantidades adequadas, reduz a taxa de perda óssea relacionada com a idade e protege contra as fraturas. Esse fato sugere que a absorção de cálcio reduzida e o hiperparatireoidismo secundário desempenham papéis importantes na patogênese da osteoporose na velhice. Entretanto, a perda de osso continua após a suplementação com cálcio, embora em uma taxa mais baixa, sendo, por isso, provável que alterações intrínsecas ao remodelamento ósseo, provavelmente relacionadas com uma resposta osteoblástica diminuída à reabsorção óssea osteoclástica em andamento, também contribuam para a osteoporose senil.

Na osteoporose secundária associada à administração de glicocorticóides ou ao alcoolismo, ocorre uma redução marcante nas taxas de formação do osso e nos níveis séricos de osteocalcina. É provável que os glicocorticóides produzam uma devastadora síndrome osteoporótica em virtude da rápida perda de osso resultante da forte redução na sua formação, em face da reabsorção óssea normal ou até aumentada.

A forma de osteoporose secundária associada à imobilização é outro exemplo de um estado reabsortivo com o marcante desacoplamento entre os fenômenos de reabsorção óssea e formação de osso, sendo caracterizada por hipercalciúria e supressão do HPT. Quando indivíduos que passaram por um estado preexistente de remodelamento ósseo (p. ex., adolescentes e pacientes com hipertireoidismo ou doença de Paget) são imobilizados, a reabsorção óssea pode ser acelerada o suficiente para produzir hipercalcemia.

## Manifestações clínicas

A osteoporose é assintomática, até que produza fraturas e deformidade. As fraturas osteoporóticas típicas ocorrem na coluna, no quadril e na cintura (fratura de Colles). Nas mulheres, as fraturas da cintura têm a sua incidência aumentada na menopausa e, em seguida, ficam relativamente estabilizadas nessa taxa elevada com a idade. A incidência de fraturas no quadril e nas vértebras aumenta rapidamente com a idade, tanto em homens quanto em mulheres (Fig. 17.19). Os corpos vertebrais podem ser esmagados, resultando em perda de altura, ou podem se curvar anteriormente, levando à perda de altura e cifose. A cifose dorsal de mulheres idosas (*corcunda de viúva*) resulta da curvatura anterior de múltiplas vértebras torácicas. As fraturas da coluna podem ser agudas e dolorosas ou ocorrer gradualmente e se manifestar apenas como cifose ou perda de altura.

A pior complicação da osteoporose é a fratura de quadril, a qual ocorre tipicamente nos idosos, com um aumento marcante na incidência em ambos os sexos após os 80 anos de idade o que se deve a uma variedade de fatores, como a tendência a uma taxa mais lenta de perda óssea no osso cortical que constitui o quadril, comparado ao osso predominantemente trabecular da coluna. Os custos pessoais e sociais da fratura de quadril são enormes. Cerca de 33% das mulheres americanas que passam dos 80 anos sofrem uma fratura de quadril. A taxa de mortalidade em 6 meses é de aproximadamente 20%, resultando a maior parte das complicações de imobilizar pessoas frágeis em uma cama de hospital. As complicações incluem embolia pulmonar e pneumonia. Cerca de 50% das pessoas idosas com fratura de quadril jamais irão andar sozinhas novamente. Os custos duradouros do tratamento crônico dessas pessoas representam um interesse social importante.

O diagnóstico de osteoporose é algumas vezes feito por meios radiológicos, porém os filmes de raios X costumam representar uma ferramenta diagnóstica pobre. Os raios X do tórax não identificam 30 a 50% dos casos de osteoporose da coluna e, quando superexpostos, podem gerar um diagnóstico de osteoporose em alguém com massa óssea normal. A melhor forma de diagnosticar a osteoporose é através da avaliação quantitativa da densidade óssea. O método preferido atualmente é a absorciometria dos raios X de dupla energia (AXDE), que utiliza medição da absorção fracional de fótons a partir de fonte de raios X para quantificar o conteúdo de minerais do osso. A técnica é precisa, rápida e relativamente barata, utilizando uma dose de radiação consideravelmente menor do que os raios X de tórax. A relação entre a densidade óssea e o risco de fratura é contínua (*i. e.*, quanto mais baixa a densidade óssea, maior o risco de fratura). A osteoporose foi definida pela Organização Mundial de Saúde como um valor de densidade óssea de 2,5 desvios-padrões ou mais abaixo do valor normal do adulto jovem (*i. e.*, um valor de T de –2,5 ou inferior). Esse limite foi estabelecido com base na observação de que 16% das mulheres caucasianas com mais de 50 anos, e após a menopausa, apresentarão valores de densidade óssea do colo femoral inferiores a —2,5, e essa população apresentará um risco para fratura do quadril de 16% ao longo da vida. Entretanto, deve-se lembrar que não há limite para tal valor e que as avaliações da densidade óssea precisam ser interpretadas à luz de outros fatores de risco para fratura, como a idade e propensão a quedas. Os caminhos estão sendo mostrados para desenvolver estratégias, utilizando tanto os valores de densidade óssea quanto os fatores de risco clínicos, para determinar a probabilidade de um indivíduo vir a sofrer fratura em um período de 10 anos, dado a ser usado para estabelecer a necessidade de tratamento, no lugar de um único valor limítrofe de densidade óssea.

Além disso, nem todos os riscos de fratura são capturados pelas avaliações da densidade óssea, pois a força do osso também é

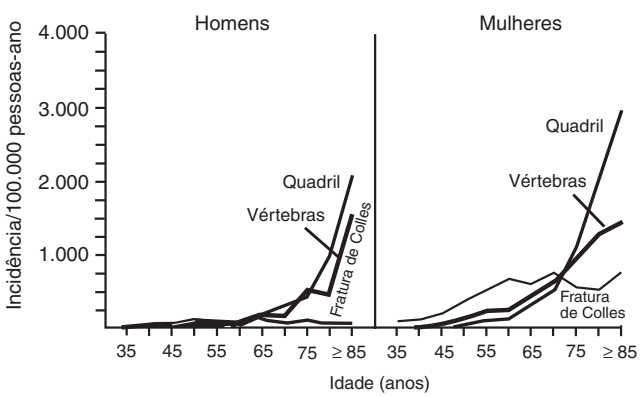



***Fig. 17.19*** **Taxas de incidência de fraturas de cintura, quadril e vértebras, específicas da idade de homens e mulheres, derivadas de dados de Rochester, Minnesota, EUA.** (Reproduzido e modificado, com autorização, de Cooper C e Melton LJ: Epidemiology of osteoporosis. Trends Endo Metab 1992;3:224.)

uma função da sua qualidade. A qualidade do osso, dependente de sua microarquitetura, de sua força mecânica, de suas propriedades materiais e da sua habilidade em resistir ao estresse, pode ser substancialmente diferente em dois indivíduos com a mesma densidade óssea. Uma área ativa de investigação se refere a como acessar a qualidade do osso de forma não-invasora.

As pessoas mais velhas com osteoporose provavelmente não irão sustentar uma fratura do quadril, a menos que caiam. Os fatores de risco para a queda incluem fraqueza muscular, comprometimento da visão, comprometimento do equilíbrio, uso de sedativos e fatores ambientais, como a necessidade de subir escadas e de lidar com carpetes soltos. Por isso, estratégias para a prevenção de quedas desempenham um papel importante no cuidado com o paciente osteoporótico.

Os indivíduos propensos à osteoporose se beneficiam da suplementação de cálcio, em uma ingestão total de cerca de 1.200 a 1.500 mg/dia. Essa dose pode ser conseguida com derivados do leite ou outros alimentos ricos em cálcio, alimentos fortificados com cálcio ou com um suplemento, como o carbonato de cálcio. A vitamina D deve ser utilizada nas doses apropriadas à idade (400 a 600 UI diárias). As doses de cálcio e vitamina D recomendadas atualmente estão mostradas no Quadro 17.11. A suplementação de cálcio em indivíduos mais jovens pode aumentar o pico de massa óssea e diminuir a perda de osso anterior à menopausa, porém o seu papel principal nessa faixa etária ainda não foi determinado. A reposição com estrogênio reduz a perda óssea, alivia os calores após a menopausa e reduz o risco de fratura. Requer o uso concomitante de progestinas, para prevenir o carcinoma do endométrio em mulheres que não passaram por uma histerectomia, e aumenta o risco de câncer da mama, ataque, infarto do miocárdio e tromboembolismo venoso. O conjunto dos efeitos colaterais do estrogênio tem limitado o seu uso à terapia de curta duração durante a menopausa, tipicamente em mulheres que sofrem de calores. Outros agentes anti-reabsortivos disponíveis para o tratamento da osteoporose são o alendronato, o residronato, o ibandronato, o ácido zoledrônico, a calcitonina e o raloxifeno. Os primeiros quatro agentes citados são bisfosfonatos que inibem diretamente a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Administrada terapeuticamente, a calcitonina diminui a reabsorção óssea, podendo proteger contra a perda de osso e fraturas vertebrais. O raloxifeno é um modulador seletivo da resposta ao estrogênio que inibe a reabsorção óssea, assim como faz o próprio estrogênio. Não provoca alterações no endométrio e age como antagonista do estrogênio nas células da mama, podendo, na verdade, diminuir a incidência de câncer de mama. O único agente atualmente disponível que pode estimular a formação óssea é o hormônio da paratireóide (1-34HPT) (teriparatídeo). Diferente da reabsorção óssea causada por elevações contínuas no HPT, como ocorre no hiperparatireoidismo, uma injeção única diária de HPT estimula a formação de osso e, em menor grau, a reabsorção óssea, resultando em ganhos totais na densidade óssea e no risco de fratura diminuído.



## AUTO-AVALIAÇÃO

29. *Qual é a importância relativa da hereditariedade versus os fatores ambientais ou hormonais na contribuição para a osteoporose?*
30. *Quais são os fatores de risco para a osteoporose?*
31. *Quais são os sintomas e sinais da osteoporose?*
32. *Quais são os fatores de risco para fraturas em um paciente com osteoporose?*
33. *Que tratamentos podem impedir a perda óssea?*

# OSTEOMALACIA

## Etiologia

A osteomalacia é definida como um defeito na mineralização do osso. Quando ocorre no jovem, também afeta a mineralização da cartilagem na placa de crescimento, um distúrbio chamado de **raquitismo**. A osteomalacia pode resultar de deficiência de vitamina D, de uma deficiência de fosfato, de uma deficiência hereditária na fosfatase alcalina (hipofosfatasia) ou de agentes que apresentam efeitos adversos no osso (Quadro 17.12). Surpreendentemente, a deficiência de cálcio alimentar raramente leva à osteomalacia, embora tenham sido registrados uns poucos casos.

A deficiência de vitamina D está se tornando mais comum nos EUA em razão da diminuição da exposição à luz solar e às fontes alimentares limitadas de vitamina D. Os indivíduos de pele escura são particularmente vulneráveis porque fazem menos síntese cutânea de vitamina D em resposta à luz solar. O leite fortificado é a principal fonte alimentar de vitamina D, porém com 100 UI por xícara de leite seria difícil alcançar a quantidade recomendada de 200 a 600 UI diárias de vitamina D. Alguns cereais e outros alimentos estão sendo fortificados com a vitamina D. Além da ingestão insuficiente, a deficiência de vitamina D pode resultar da absorção imperfeita dessa vitamina lipossolúvel. O raquitismo grave também ocorre como parte de dois distúrbios hereditários na ação da vitamina D: deficiência renal da hidroxilase-1α, que impede a conversão da vitamina D em 1,25-$(OH)_2$D e o defeito no receptor de vitamina D.

***Quadro 17.12*** Causas da osteomalacia

| |
|---|
| Deficiência de vitamina D |
| Nutricional (rara) |
| Absorção imperfeita |
| Raquitismo hereditário dependente de vitamina D |
| Tipo I (deficiência renal da hidroxilase-1α) |
| Tipo II (receptor de vitamina D ausente ou deficiente) |
| Deficiência de fosfato |
| Perda renal de fosfato |
| Hipofosfatemia ligada ao X |
| Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante |
| Síndrome de Fanconi |
| Acidose tubular renal (tipo II) |
| Osteomalacia oncogênica (adquirida, associada aos tumores mesenquimatosos) |
| Antiácidos que se ligam ao fosfato |
| Fosfatase alcalina deficiente: hipofosfatasia hereditária |
| Tóxicas |
| Fluoreto |
| Alumínio (insuficiência renal crônica) |
| Terapia com dissódio de etidronato |
| Antiácidos que se ligam ao fosfato |
| Insuficiência renal crônica |

A deficiência de fosfato na osteomalacia geralmente é causada pela perda de fosfato renal hereditária ou adquirida. Duas formas hereditárias da perda de fosfato renal são o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X e o raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante. A osteomalacia e hipofosfatemia também podem resultar de tumores tipicamente de origem mesenquimatosa e que costumam se localizar nas regiões da cabeça e pescoço. Esses tumores estão associados à perda de fosfato renal e a baixos níveis de 1,25-$(OH)_2$D. Tal cenário eventualmente leva à osteomalacia. Mostrou-se que diversos tumores desse tipo produzem um excesso do fator de crescimento 23 do fibroblasto. A mutação nessa mesma proteína também tem sido encontrada em famílias com raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante. As famílias com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X apresentam mutações no gene *PHEX*, que codifica uma endopeptidase, tida como inativadora de um fator postulado denominado *fosfatonina*. Acredita-se que a inativação do produto do gene *PHEX* aumente a atividade *in vivo* desse fator regulador de fosfato.

## Patogênese

A deficiência de vitamina D produz osteomalacia em estágios. No estágio inicial, a absorção reduzida de cálcio produz hiperparatireoidismo secundário, impedindo a hipocalcemia ao custo da excreção renal de fosfato aumentada e da hipofosfatemia. Nos estágios finais, a hipocalcemia se manifesta e a hipofosfatemia progride por causa dos efeitos combinados da absorção reduzida e da ação fosfatúrica do HPT. A pequena liberação de minerais para o osso (possivelmente ligada à ausência de efeitos diretos da vitamina D sobre o osso) impede a mineralização da matriz óssea, porém os osteoblastos a formam ativamente. Por isso, matriz desmineralizada, ou osteóide, se acumula nas superfícies formadoras de osso.

## Manifestações clínicas

Os pacientes com osteomalacia apresentam dor óssea, fraqueza muscular e um andar gingado. Radiologicamente, poderão apresentar massa óssea reduzida, porém a característica do distúrbio é a pseudofratura: reabsorção óssea local com a aparência de uma fratura não-deslocada, classicamente nos ramos púbicos, clavículas e escápulas. Em crianças com raquitismo, os ossos da perna se apresentam curvados (osteomalacia significa *amolecimento dos ossos*), as junções costeocondrais ficam aumentadas (*rosário raquítico*), e as placas de crescimento tornam-se alargadas e irregulares, refletindo o aumento da cartilagem desmineralizada. Bioquimicamente, as características da osteomalacia deficiente em vitamina D são a hipofosfatemia, o hiperparatireoidismo, a hipocalcemia variável e reduções marcantes no cálcio urinário para menos de 50 mg/dia. O nível de 25-(OH)D fica reduzido, indicando a diminuição das reservas corporais de vitamina D. Na deficiência de vitamina D e em outras formas de osteomalacia, o nível de fosfatase alcalina se mostra aumentado.

Embora se possa suspeitar fortemente do distúrbio a partir das manifestações clínicas, e as alterações bioquímicas resumidas anteriormente sejam confirmatórias, um diagnóstico preciso de osteomalacia requer ou a aparência radiológica do raquitismo ou pseudofraturas, ou, ainda, a biopsia do osso. Se for feita uma biopsia do osso por histomorfometria quantitativa, serão evidenciados um espessamento nas linhas osteóides e uma redução na taxa de mineralização. O tratamento com vitamina D ou a reposição agressiva de fosfato em pacientes com perda renal de fosfato irão reverter a osteomalacia ou curar o raquitismo.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**34.** *Quais são as causas da osteomalacia?*

**35.** *Quais são os dois estágios nos quais a deficiência de vitamina D produz osteomalacia?*

**36.** *Quais são os sinais e sintomas da osteomalacia?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 59

*Uma mulher de 56 anos de idade dirige-se ao seu clínico geral queixando-se de fadiga progressiva e dor óssea aguda. Afirma que seus sintomas pioraram nos últimos 2 meses. A sua história médica evidencia hipertensão bem controlada e recorrência de cálculos renais. O exame físico é comum. O nível sérico de cálcio encontra-se elevado.*

Questões

**A.** *Quais são as causas comuns de hipercalcemia? De qual delas você suspeitaria nessa paciente e por quê?*

**B.** *Qual é a patogênese do hiperparatireoidismo primário? Que genes estão implicados?*

**C.** *Como você faria o diagnostico de hiperparatireoidismo primário?*

### CASO 60

*Um homem de 69 anos de idade apresenta-se ao seu clínico geral queixando-se de fadiga, náuseas, fraqueza e dor óssea difusa. Declara que seus sintomas vêm piorando progressivamente nos últimos 2 meses. Além disso, notou uma perda de peso de 5 quilos e 600 g durante aproximadamente o mesmo período de tempo. Sua mulher, que o tem acompanhado, também notou que ele parece um pouco mais confuso. A sua história médica evidencia hipertensão controlada e doença pulmonar obstrutiva crônica. Fuma 100 pacotes de cigarro por ano. O exame físico mostra que ele tem uma aparência de doente crônico e magro. Os sinais vitais evidenciam pressão sanguínea de 120/85 mmHg, freqüência cardíaca de 98 bpm e freqüência respiratória de 16/min. Os pulmões apresentam fase expiratória aumentada com ruído respiratório brando. Ele apresenta diminuição nos sons respiratórios na base esquerda. O restante do seu exame é comum. O nível de cálcio sérico se encontra fortemente elevado. A suspeita é de hipercalcemia maligna.*

Questões

**A.** *Que tumores costumam causar hipercalcemia? Qual deles está provavelmente instalado nesse paciente?*

**B.** *Qual seria o seu nível esperado de HPT sérico? E da PrHPT sérica? Por quê?*

**C.** *Como a secreção de PrHPT causa hipercalcemia?*

### CASO 61

*Uma mulher de 32 anos de idade se apresenta ao setor de emergência queixando-se de espasmos involuntários na mão. Ela esclarece que, quando estava dobrando as roupas lavadas, teve um súbito espasmo grave na mão direita, de modo que seus dedos se flexionaram. O espasmo foi muito doloroso e durou alguns minutos, resolvendo-se espontaneamente. Está grávida de 6 meses. Por outro lado, sua história médica evidencia estado de pós-tireoidectomia, feita há 3 anos. Está tomando hormônio da tireóide sintético e um multivitamínico pré-natal. Seu exame físico mostra sinais de Chvostek e de Trousseau positivos. O restante do exame é comum. O nível sérico de cálcio mostra-se baixo. A suspeita é de hipoparatireoidismo como complicação da cirurgia da tireóide.*

Questões

**A.** *Qual é o mecanismo pelo qual a cirurgia da tireóide pode levar à hipocalcemia? Por que apenas agora ela ter-se-ia tornado sintomática?*

**B.** *O que é o sinal de Chvostek? E o sinal de Trousseau? O que representa cada um deles?*

**C.** *Como você esperaria encontrar o nível sérico de fosfato dessa paciente? E o HPT sérico? Por quê?*

### CASO 62

*Uma mulher de 23 anos de idade apresenta-se ao clínico geral queixando-se de diarréia, descrita como abundante e aquosa, e que vem piorando progressivamente nos últimos 2 meses. Não evacuou sangue ou fezes escuras. A condição não piora com a alimentação nem está associada a febre, calafrios, suores, náuseas ou vômitos. Casualmente, notou uma perda de 5 quilos e 600 g nos últimos 3 meses. Também observou um rubor ocasional. Nega qualquer história familiar significativa. O seu exame físico revela uma mulher branca magra que não apresenta desconforto agudo. Não apresenta febre, tem pressão sanguínea de 100/60 mmHg, freqüência cardíaca de 100 bpm e freqüência respiratória de 14/min. O exame da cabeça é comum. O exame do pescoço revela nódulos duros bilaterais da tireóide, um nódulo de 2 cm no pólo superior direito e um nódulo de 1,5 cm no pólo superior esquerdo. Ela apresenta um linfonodo firme de 1 cm na cadeia cervical anterior direita. Os pulmões estão claros. O exame cardíaco revela taquicardia branda com ritmo regular e ausência de ruídos incomuns. O abdome mostra ruídos intestinais hiperativos, está mole e não se mostra sensível, distendido ou com massas. O exame da pele não evidencia erupções. A suspeita é de carcinoma medular da tireóide.*

Questões

**A.** *Qual é a causa da diarréia da paciente? E do rubor?*

**B.** *Como você faria um diagnóstico de carcinoma medular da tireóide?*

**C.** *Que outros exames você gostaria de pedir? Por quê?*

### CASO 63

*Uma mulher de 72 anos de idade apresentá-se na unidade de emergência após cair em casa. Ela escorregou em respingos de água na sua cozinha. Não conseguiu se levantar após a queda e foi encontrada no chão da cozinha pelo seu filho, quando passou em sua casa após o trabalho. Queixa-se de dor aguda no quadril direito. No exame, apresentou esmagamento do quadril direito. A possibilidade de movimento do seu quadril direito está seriamente comprometida, com dor em ambas as rotações, interna e externa. O exame de raios X revela uma fratura de quadril e provável perda de massa óssea. A história aumenta a suspeita em direção à osteoporose.*

Questões

**A.** *Quais são algumas causas importantes da osteoporose?*

**B.** *Quais são as causas prováveis da osteoporose nessa paciente e a patogênese básica de cada uma delas?*

**C.** *Quais são os fatores de risco para fraturas em pacientes com osteoporose?*

**D.** *Quais são as complicações comuns das fraturas de quadril?*

**E.** *Que tratamentos estão disponíveis para impedir a perda óssea?*

### CASO 64

*Uma mulher de 93 anos de idade é trazida à unidade de emergência pela ambulância por "não melhorar". Sua filha estava tentando arrastá-la para fazer sua higiene e a paciente caiu da cama no chão. Há meses elas não conseguem pagar pelos medicamentos. Por muitos meses, a paciente tem-se alimentado apenas de sopas em razão de sua dificuldade de mastigar e engolir. No exame, mostra-se pálida, com obesidade central, emaciação de suas extremidades e contraturas de flexão das extremidades superior e inferior direita. No exame da cabeça e pescoço, apresentou emaciação temporal, queda da face direita, conjuntivas pálidas e membranas mucosas secas. Os pulmões mostram-se claros à auscultação. O exame cardíaco revelou um galope $S_4$. Ela geme quando suas extremidades são apalpadas. Os exames de laboratório mostram hipocalcemia, hipofosfatemia e fosfatase alcalina elevada. Os raios X da pélvis revelam pouca massa óssea e "pseudofratura" dos ramos púbicos. A suspeita é de osteomalacia.*

Questões

**A.** *Quais são as causas da osteomalacia? De que você suspeita nessa paciente? Por quê?*

**B.** *Qual é a patogênese da osteomalacia nessa paciente?*

**C.** *O que você esperaria encontrar em uma biopsia de osso por histomorfometria quantitativa?*

## BIBLIOGRAFIA


***Metabolismo geral do ossos, dos minerais e vitamina D***

Bilezikian JP *et al.* (editors): *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts,* 2nd ed. Academic Press, 2001.

Blumsohn A: What have we learnt about the regulation of phosphate metabolism? Curr Opin Nephrol Hypertens 2004;13: 397.

Bringhurst FR *et al*: Hormones and disorders of mineral metabolism. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Larsen PR *et al* (editors). Saunders, 2003.

Hollick MF: Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. Am J Clin Nutr 2004;79:362.

Schiavi SC, Kumar R: The phosphatonin pathway: New insights in phosphate homeostasis. Kid Int 2004;65:1.
Stewart AF: Hyperparathyroidism, humoral hypercalcemia of malignancy, and the anabolic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein on the skeleton. J Bone Miner Res 2003;17:758.
Strewler GJ: Humoral manifestations of malignancy. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Larsen RP *et al* (editors). Saunders, 2003.
Thakker RV: Genetics of endocrine and metabolic disorders: Parathyroid. Rev Endo Metab Dis 2004;5:37.

### Hiperparatireoidismo

Bilezikian JP: Primary hyperparathyroidism. When to observe and when to operate. Endocrinol Metab Clin North Am2000;29:465.
Carpten JD *et al*: HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. Nat Gen 2002;32:676.
Crabtree JS *et al*: A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple tumors. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:1118.
Imanishi Y *et al*: Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice. J Clin Invest 2001; 107:1093.
Karges W *et al*: Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000;108:334.
Martin KJ *et al*: Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. Am J Kid Dis 2004;43:558.
Martin KJ *et al*: Parathyroid hormone: New assays, new receptors. Semin Nephrol 2004;24:3.
Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 2000; 343:1863.
Pannett AA *et al*: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) germline mutations in familial isolated primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58:639.
Schussheim DH *et al*: Multiple endocrine neoplasia type 1: New clinical and basic findings. Trends Endocrinol Metab 2001;12:173.
Shattuck TM *et al*: Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. N Engl J Med 2003;349:1722.
Silver J: Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 2000;15(suppl 5):2.
Silverberg SJ: Natural history of primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:451.
Strewler GJ: Medical approaches to primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:523.
Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:541.

### Hiperparatireoidismo hipocalciúrico familiar (benigno)
### Hipercalcemia e hiperparatireoidismo primário neonatal grave
### Hiperparatireoidismo primário

Brown EM: Familial hypocalciuric hypercalcemia and other disorders with resistance to extracellular calcium. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:503.
Hofer AM, Brown EM: Extracellular calcium sensing and signaling. Nat Rev Mol Cell Biol 2003;4:530.
Pallais JC *et al*: Acquired hypocalciuric hypercalcemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor. N Engl J Med 2004;351:362.

### Hipercalcemia das neoplasias malignas

Barille-Nion S, Bataille R: New insights in myeloma-induced osteolysis. Leuk Lymphoma 2003;44:1463.
Body JJ, Bouillion R: Emergencies of calcium homeostasis. Rev Endocrin Metabol Disord 2003;4:167.
Goltzman D: Osteolysis and cancer. J Clin Invest 2001;107:1219.
Ralston SH *et al*: Medical management of hypercalcemia. Calcif Tissue Int 2004;74:1.

### Hipoparatireoidismo e hipocalcemia

Bastepe M, Juppner H: Pseudohypoparathyroidism. New insights into an old disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:569.
Ding C *et al*: Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB. J Clin Invest 2001;108:1215.
Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004;350:20.
Goswami R *et al*: Prevalence of calcium sensing receptor autoantibodies in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. Eur J Endocrinol 2004;150:9.
Kifor O *et al*: Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:548.
Levine MA *et al*: Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. Horm Res 2003;60(suppl 3):87.
Liston A *et al*: AIRE regulates negative selection of organ-specific T cells. Nat Immunol 2003;4:350.
Perheentupa J: APS/APECED: The clinical disease and therapy. Endocrinol Metab Clin North Am 2002;31:295.
Schatz DA, Winter WE: Autoimmune polyglandular syndrome. II. Clinical syndrome and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am 2002; 31:339.
Soderbergh A *et al*: Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:557.
Thakker RV: Genetic developments in hypoparathyroidism. Lancet 2001; 357:974.

### Carcinoma medular da tireóide

Alsanea O, Clark OH: Familial thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2001;13:44.
Gertner ME, Kebebew E: Multiple endocrine neoplasia type 2. Curr Treat Options Oncol 2004;5:315.
Jhiang SM: The RET proto-oncogene in human cancers. Oncogene 2000;19: 5590.
Lee NC, Norton JA: Multiple endocrine neoplasia type 2B—Genetic basis and clinical expression. Surg Oncol 2000;9: 111.
Massoll N, Mazzaferri EL: Diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. Clin Lab Med 2004;24:49.

### Osteoporose

Altkorn D, Vokes T: Treatment of postmenopausal osteoporosis. JAMA 2001;285:1415.
Brown SA, Rosen CJ: Osteoporosis. Med Clin North Am 2003;87:1039.
Fiechtner JJ: Hip fracture prevention. Drug therapies and lifestyle modifications that can reduce risk. Postgrad Med 2003;114:22.
Hofbauer LC *et al*: The roles of osteoprotegrin and osteoprotegrin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. J Bone Miner Res 2000;15:2.
Neer RM *et al*: Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344:1434.
Olszynski WP *et al*: Osteoporosis in men: Epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. Clin Ther 2004;26:15.
Orwoll ES, Bliziotes M (editors): *Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management*. Humana Press, 2003.
Rosen CJ, Bilezikian JP: Clinical review 123: Anabolic therapy for osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:957.
Tannirandorn P, Epstein S: Drug-induced bone loss. Osteoporos Int 2000;11:637.
U.S. Department of Health and Human Services. *Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004. http://www.surgeongeneral.gov/library

### Osteomalacia e raquitismo

Abrams SA: Nutritional rickets: An old disease returns. Nutr Rev 2002; 60:111.
Brame LA *et al*: Renal phosphate wasting disorders: Clinical features and pathogenesis. Semin Nephrol 2004;24:39.
Chesney RW: Vitamin D deficiency and rickets. Rev Endocr Metab Disord 2001;2:145.
Clark BL *et al*: Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: Clinical and diagnostic features. Clin Endocrinol 1995;43:479.
Kumar R: New insights into phosphate homeostasis: Fibroblast growth factor 23 and frizzled-related protein–4 are phosphaturic factors derived from tumors associated with osteomalacia. Curr Opin Nephrol 2002;11:547.
Wharton B, Bishop N: Rickets. Lancet 2003;362:1389.
White *et al*: The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:494.

# Distúrbios do pâncreas endócrino

18

*Janet L. Funk, MD*

A **insulina** e o **glucagon**, os dois hormônios principais que regem o armazenamento e a utilização de nutrientes, são produzidos pelas células das ilhotas pancreáticas. As **células das ilhotas** estão distribuídas em grupos através do pâncreas exócrino. Todas elas, em conjunto, compreendem o pâncreas endócrino. O **diabetes melito**, um distúrbio heterogêneo que afeta 8% da população dos EUA, e quase 20% dos indivíduos entre as idades de 65 e 74 anos, é a doença mais comum associada aos distúrbios da secreção de hormônios do pâncreas endócrino. Os tumores pancreáticos, que secretam quantidades excessivas de hormônios específicos de células das ilhotas, são bem menos comuns, mas sua apresentação clínica sublinha os papéis reguladores importantes de cada um dos hormônios secretados pelo pâncreas endócrino.

## ESTRUTURA E FUNÇÃO NORMAIS DAS ILHOTAS PANCREÁTICAS

### ANATOMIA E HISTOLOGIA

O pâncreas endócrino é composto por ninhos de células, denominados **ilhotas de Langerhans**, que estão distribuídas através do pâncreas exócrino. Há mais de 1 milhão de ilhotas no pâncreas humano, das quais muitas contêm várias centenas de células. O pâncreas endócrino tem uma grande capacidade de reserva; mais de 70% das células B devem ser perdidas antes que ocorra a disfunção. Há quatro tipos de células dentro das ilhotas cada um deles produz uma secreção diferente importante (Quadro 18.1). As **células B** (células β), secretoras de insulina, estão localizadas na porção central das ilhotas e constituem o tipo celular predominante (80% das células) (Fig. 18.1). As **células A** (cerca de 20% das células das ilhotas), secretoras de glucagon, situam-se, principalmente, na periferia. As **células D**, que secretam somatostatina, estão localizadas entre esses dois primeiros tipos de célula e são pouco numerosas. As **células PP** (ou **células F**), secretoras de polipeptídio pancreático, estão situadas, principalmente, nas ilhotas, no lobo posterior da cabeça do pâncreas, uma região cuja origem embrionária é do broto ventral, em vez do dorsal, e que, por conseguinte, recebe um suprimento de sangue diferente.

As ilhotas são muito mais ricamente vascularizadas que os tecidos pancreáticos exócrinos. Pensa-se que o fluxo sanguíneo proceda do centro da ilhota para a periferia, permitindo, dessa forma, que a insulina, produzida pelas células centrais B, iniba a liberação de glucagon pelas células periféricas A. O sangue das ilhotas é drenado, então, para a veia porta hepática. Assim, os produtos de secreção das células das ilhotas passam diretamente para o fígado, um local primordial de ação do glucagon e da insulina, antes de prosseguir para a circulação sistêmica.

As ilhotas são, também, abundantemente inervadas. Tanto axônios parassimpáticos como simpáticos, penetram as ilhotas, e, ou entram em contato direto com as células, ou terminam no espaço intersticial entre elas. A regulação neural da liberação de hormônios das células das ilhotas, tanto por via direta, através das fibras simpáticas, como indiretamente, através da estimulação da liberação de catecolaminas pela medula da supra-renal, desempenha um papel importante na homeostase da glicose durante o estresse.

### AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Que porcentagem das células das ilhotas deve ser perdida antes que a disfunção pancreática endócrina se manifeste?*
2. *Descreva a organização histológica e vascular de uma ilhota de Langerhans.*

### FISIOLOGIA

#### *1. Insulina*

#### Síntese e metabolismo

A **insulina** é uma proteína composta de duas cadeias de peptídios (cadeias A e B) que são conectadas por duas ligações dissulfeto (Fig. 18.2). O precursor da insulina, a **pré-pró-insulina** (PM [peso molecular] 11.500), é sintetizada nos ribossomos e entra no retículo endoplásmico das células B, onde é

***Quadro 18.1*** Tipos de células nas ilhotas de Langerhans do pâncreas[1]

| Tipos de célula | Produtos da secreção |
|---|---|
| Célula A (α) | Glucagon, pró-glucagon, peptídios semelhantes ao glucagon (GLP) |
| Célula B (β) | Insulina, peptídio C, pró-insulina, amilina, ácido γ-aminobutírico (GABA) |
| Célula D (δ) | Somatostatina |
| Célula PP (célula F) | Polipeptídio pancreático |

[1] Modificado e reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Gardiner DG: *Basic & Clinical Endocrinology*, 7ª ed., McGraw-Hill, 2004.

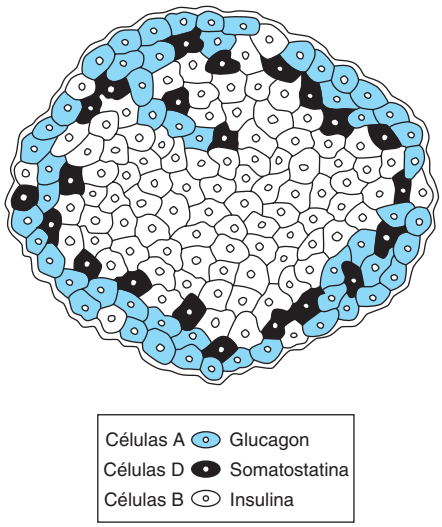



***Fig. 18.1*** Representação esquemática de uma ilhota normal de um rato, mostrando as relações topográficas dos principais tipos de células. (Reproduzido, com autorização, de Orci L, Unger RH: Functional subdivision of islets of Langerhans and possible role of D cells. Lancet 1975;2:1243.)

prontamente clivada por enzimas microssômicas, para formar a pró-insulina (PM 9.000). A **pró-insulina**, que consiste nas cadeias A e B, conectadas por um **peptídio C** de 31 aminoácidos, é transportada para o aparelho de Golgi, onde é embalada em vesículas secretoras. Enquanto na vesícula secretora, a pró-insulina é clivada em dois locais, para formar a insulina (51 aminoácidos; PM 5.808) e o peptídio C biologicamente inativo (Fig. 18.2). A secreção de insulina é, portanto, acompanhada por uma secreção equimolar de peptídio C e também por quantidades pequenas de pró-insulina, que escaparam da clivagem.

A insulina humana difere apenas por um, ou três, aminoácidos, da insulina suína e bovina, respectivamente. Esses preparados do hormônio foram usados no tratamento do diabetes antes da disponibilidade da insulina humana recombinante. A insulina tem uma meia-vida circulatória de 3 a 5 min e sofre catabolismo, tanto no fígado como no rim. O fígado é

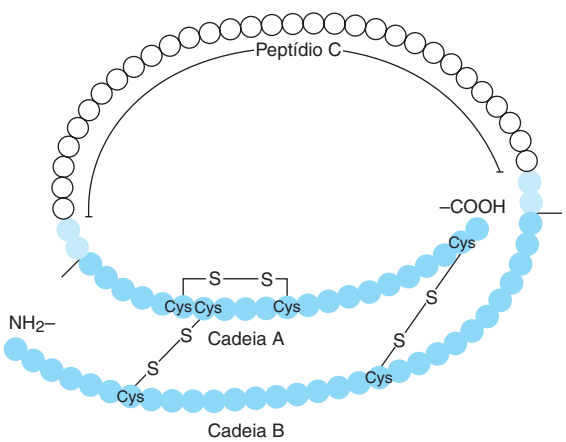



***Fig. 18.2*** Seqüência de aminoácidos e estrutura covalente da pró-insulina humana. As enzimas conversoras separam o peptídio C da insulina (resíduos coloridos). (Modificado de Kohler PO, Jordan RM [editores]: *Clinical Endocrinology*. Wiley, 1986.)

responsável por 50%, aproximadamente, do catabolismo da insulina na sua primeira passagem hepática, depois que é secretada do pâncreas para a veia porta. Em contrapartida, tanto o peptídio C como a pró-insulina, sofrem o catabolismo apenas no rim, e, portanto, têm meias-vidas três a quatro vezes mais longas que a da própria insulina.

## Regulação da secreção

A glicose é o estimulante fisiológico primário da liberação de insulina (Fig. 18.3). A glicose entra nas células B via proteínas **transportadoras de glicose**, que estão em excesso e permitem o transporte bidirecional da glicose, criando, assim, um equilíbrio entre as concentrações extracelular e intracelular de glicose. Uma vez na célula, pensa-se que o metabolismo da glicose — e não a própria glicose — estimule a secreção de insulina. A **glicocinase**, uma enzima com baixa afinidade pela glicose, cuja atividade é regulada por esta, controla o primeiro passo no metabolismo da glicose: a fosforilação da mesma para formar o glicose 6-fosfato. Tem-se a idéia de que esta enzima possa funcionar como o **sensor de glicose** nas células B. Os fatores metabólicos de acoplamento produzidos pelo metabolismo da glicose, como o trifosfato de adenosina (ATP), inibem, então, a saída de $K^+$ da célula B. Isso despolariza a célula e permite o ingresso de $Ca^{2+}$, que desencadeia a exocitose de grânulos contendo insulina.

Embora a glicose seja o estimulante mais potente da liberação de insulina, outros fatores, como aminoácidos ingeridos em uma refeição, ou o estímulo vagal, também podem causá-la (Quadro 18.2). A secreção de insulina induzida por glicose pode, também, ser ampliada por vários hormônios entéricos, como o peptídio-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). A secreção de insulina é inibida pelas catecolaminas e pela somatostatina.

***Quadro 18.2*** Regulação da liberação dos hormônios das células das ilhotas

| | Liberação de insulina das células B | Liberação de somatostatina das células D | Liberação de glucagon das células A |
|---|---|---|---|
| **Nutrientes** | | | |
| Glicose | ↑ | ↑ | ↓ |
| Aminoácidos | ↑ | ↑ | ↑ |
| Ácidos graxos | — | — | ↓ |
| Cetonas | — | — | ↓ |
| **Hormônios** | | | |
| Hormônios entéricos | ↑ | ↑ | ↑ |
| Insulina | ↓ | ↓? | ↓ |
| GABA | — | — | ↓ |
| Somatostatina | ↓ | ↓ | ↓ |
| Glucagon | ↑ | ↑ | — |
| Cortisol | — | — | ↑ |
| Catecolaminas | ↓ (α-adrenérgica) | — | ↑ (β-adrenérgica) |
| **Neurais** | | | |
| Vagal | ↑ | — | ↑ |
| β-adrenérgica | ↑ | — | ↑ |
| α-adrenérgica | ↓ | — | ↓ |

↑, aumentada; ↓, diminuída; —, nenhum efeito, ou efeito desconhecido.

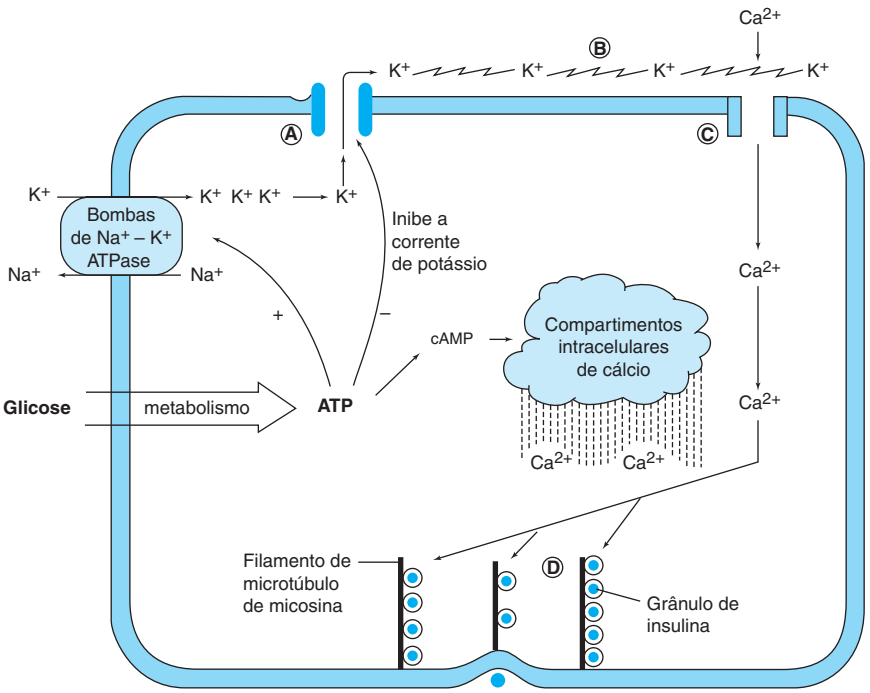



***Fig. 18.3*** Diagrama esquemático da liberação de insulina da célula B estimulada pela glicose. A saída de potássio ($K^+$) **(A)** polariza a membrana da célula B e impede a entrada de $Ca^{2+}$ ao fechar o canal de $Ca^{2+}$ dependente de voltagem **(B)**. Quando a glicose é captada pelas células B, acredita-se que o metabolismo da glicose iniba a saída de $K^+$, despolarizando, assim, a célula e permitindo a entrada de $Ca^{2+}$ **(C)**. O $Ca^{2+}$ estimula a secreção das vesículas que contêm insulina **(D)**. ATP, trifosfato de adenosina; cAMP, monofosfato cíclico de adenosina. (Reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Gardner DG: *Basic & Clinical Endocrinology*, 7ª ed., McGraw-Hill, 2004.)

## Mecanismo de ação

A insulina exerce seus efeitos ligando-se a **receptores de insulina**, presentes nas superfícies das células-alvo (Fig. 18.4). Os receptores de insulina estão presentes no fígado, no músculo e no tecido adiposo, os tecidos classicamente sensíveis à insulina, responsáveis pela homeostase dos nutrientes. Além disso, a insulina pode mediar outros efeitos sobre tecidos que não são alvos clássicos, como o ovário, através da interação com os receptores de insulina, ou por reatividade cruzada com os receptores do fator-1 de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). A ligação da insulina a seu receptor causa a ativação de uma região tirosinocinase do mesmo, e a autofosforilação do receptor. A ativação do receptor de insulina inicia uma cascata de fosforilação dentro da célula, começando com a fosforilação de uma rede de proteínas de aporte (**substratos receptores de insulina [IRS]**), que engajam e amplificam as moléculas sinalizadoras a jusante, levando, finalmente, aos efeitos biológicos da insulina (p. ex., translocação do transportador de glicose GLUT 4 para as membranas plasmáticas de células musculares e adiposas.)

## Efeitos

A insulina desempenha um papel primordial na homeostase dos nutrientes (Quadro 18.3). Ela medeia alterações no metabolismo dos nutrientes através de seus efeitos sobre três tecidos principais: hepático, muscular e adiposo. Nestes tecidos, a insulina promove o armazenamento de nutrientes (anabolismo) e previne a desintegração e a liberação dos nutrientes já armazenados (catabolismo). A falta total de insulina é incompatível com a vida, e o mesmo é verdadeiro em relação a seu excesso.

No fígado, a insulina promove o armazenamento de nutrientes pela estimulação da síntese e armazenagem de glicogênio. A insulina impede a saída de glicose do fígado pela inibição da gliconeogênese (síntese de glicose) e da glicogenólise (fragmentação de glicogênio). Ao estimular, também, a glicólise (metabolismo da glicose em piruvato), a insulina promove a formação de precursores para a síntese de ácidos graxos. Além disso, ela estimula a lipogênese, levando ao aumento da síntese de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), partículas que entregam triglicerídios ao tecido adiposo, para armazenamento. A insulina também inibe a oxidação de ácidos graxos e a produção de corpos cetônicos (cetogênese), um nutriente alternativo produzido somente no fígado, que pode ser usado pelo cérebro quando a glicose não está disponível.

Embora a captação hepática de glicose não seja regulada pela insulina, esta estimula a captação de glicose, tanto no tecido muscular como no adiposo, ao provocar a translocação rápida de um transportador de glicose (GLUT-4) sensível à insulina para a superfície de suas células. A captação de glicose pelos músculos é responsável pela grande maioria (85%) da distribuição de glicose estimulada por insulina. No músculo, a insulina promove o armazenamento de glicose ao estimular a síntese de glicogênio e inibir o catabolismo do mesmo. A insulina também estimula a síntese protéica no tecido muscular.

Ela estimula o armazenamento de gordura ao ativar a lipase lipoprotéica, a enzima que hidrolisa os triglicerídios carreados

***Quadro 18.3*** Regulação hormonal da homeostase dos nutrientes

| | Insulina | Somatostatina | Glucagon | Catecolaminas | Cortisol | Hormônio do crescimento |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **FÍGADO** | | | | | | |
| *Armazenamento do nutriente* | | | | | | |
| Glicogênese | ↑ | | ↓ | | | |
| Síntese lipídica | ↑ | | ↓ | | | |
| *Fragmentação do nutriente* | | | | | | |
| Glicogenólise | ↓ | | ↑ | ↑ | | ↑ |
| Gliconeogênese | ↓ | | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Oxidação de ácidos graxos ou cetogênese | ↓ | | ↑ | | | |
| **RINS** | | | | | | |
| *Fragmentação do nutriente* | | | | | | |
| Gliconeogênese | ↓ | | | ↑ | | |
| **MÚSCULO** | | | | | | |
| *Armazenamento de nutrientes* | | | | | | |
| Captação de glicose ou glicogênese | ↑ | | | ↓ | ↓ | ↓ |
| *Fragmentação de nutriente* | | | | | | |
| Catabolismo protéico | ↓ | | | | ↑ | |
| **TECIDO ADIPOSO** | | | | | | |
| *Armazenamento de nutrientes* | | | | | | |
| Lipólise de lipoproteínas | ↑ | | | | | |
| Esterificação de ácidos graxos | ↑ | | | | | |
| *Fragmentação de nutriente* | | | | | | |
| Lipólise de gordura armazenada | ↓ | | | ↑ | ↑ | ↑ |
| **PÂNCREAS** | | | | | | |
| *Secreção de —* | | | | | | |
| Insulina (célula B) | ↓ | ↓ | ↑ | ↓ | | |
| Glucagon (célula A) | ↓ | ↓ | | ↑ | ↑ | ↑ |
| Somatostatina (célula D) | (↓?) | ↓ | ↑ | | | |

↑, aumentada, ↓, diminuída.

nas VLDL, e outras lipoproteínas ricas em triglicerídios, em ácidos graxos, os quais podem ser captados, então, pelas células adiposas. O aumento da captação de glicose, causado pela regulação para cima do transportador GLUT-4, também auxilia no armazenamento de gordura, porque isso aumenta os níveis de fosfato de glicerol, um substrato na esterificação de ácidos graxos livres, que são, então, armazenados como triglicerídios. Nas células adiposas, a insulina também inibe a lipólise, prevenindo a liberação de ácidos graxos, um substrato potencial para a síntese hepática de corpos cetônicos. A insulina exerce esse efeito pela diminuição da atividade da lipase sensível ao hormônio, a enzima que hidrolisa os triglicerídios armazenados em ácidos graxos passíveis de liberação. Em conjunto, essas alterações resultam em aumento do armazenamento de gordura.

## AUTO-AVALIAÇÃO

3. *Como a insulina humana difere da suína e da bovina?*
4. *Qual é a meia-vida da insulina? Como é seu catabolismo? Que porcentagem é extraída na primeira passagem pelo fígado?*
5. *Como se comparam as meias-vidas do peptídio C e da pró-insulina com a da insulina?*
6. *Liste as principais substâncias que estimulam a secreção de insulina.*
7. *Que características do transportador de glicose das células B permitem que os níveis intracelulares de glicose se igualem aos do espaço extracelular?*
8. *Qual é o provável "sensor de glicose" na célula B?*
9. *Quais são os principais inibidores da secreção de insulina?*
10. *Quais são as considerações atuais sobre os mecanismos de ação da insulina?*
11. *Que tecidos são dependentes da insulina para captação de glicose?*
12. *Quais são as três maneiras pelas quais a insulina estimula o armazenamento de gordura?*

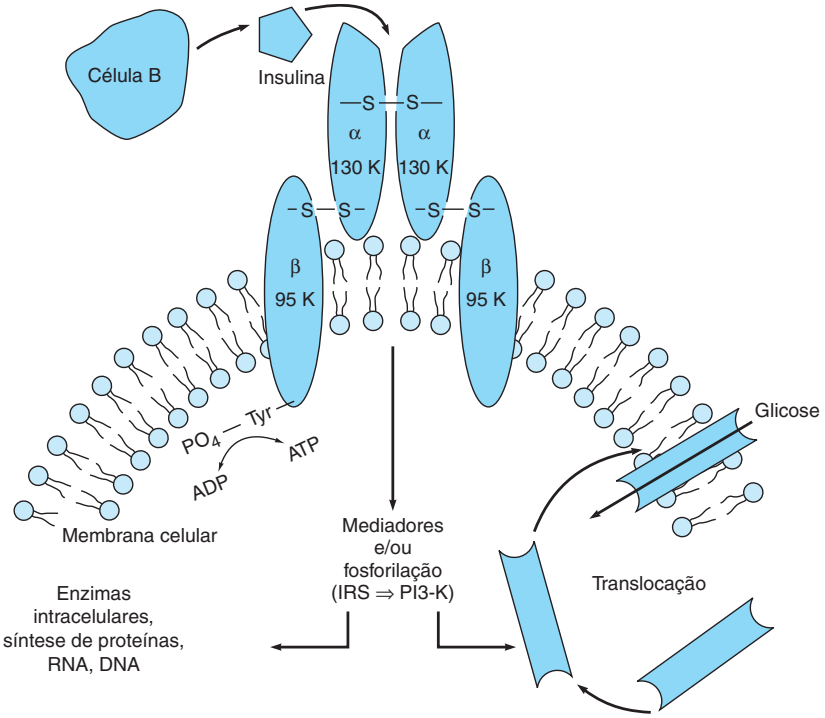



***Fig. 18.4*** Modelo de receptor da insulina. O receptor de insulina é composto de duas subunidades α e duas β, ligadas por pontes dissulfeto. A ligação da insulina às subunidades α extracelulares ativa a tirosinocinase presente no domínio citoplasmático da subunidade β. A cinase ativada autofosforila resíduos específicos de tirosina na subunidade β. A ativação da cinase é um passo crítico inicial na cascata de eventos que leva aos efeitos biológicos da insulina. A maioria dos efeitos metabólicos do complexo receptor de insulina, incluindo a translocação do GLUT-4 para a superfície celular, é mediada por uma via iniciada pela fosforilação de substratos desse receptor (IRS), que, então, ativa a fosfatidilinositol 3-cinase (PI3-K). ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Rifkin H, Porte D Jr: Em: *Ellenberg and Rifkin's Diabetes melito: Theory and Practice*, 4ª ed., Elsevier, 1990.)

## *2. Glucagon*

### Síntese e metabolismo

O glucagon, um peptídio de 29 aminoácidos, é produzido nas células A do pâncreas pelo processamento proteolítico do pró-glucagon, uma proteína precursora maior. Além do pâncreas, o pró-glucagon também se expressa no intestino e no cérebro. Contudo, embora o glucagon seja o principal metabólito biologicamente ativo fabricado na célula A pancreática, esta proteína é processada de modo diferencial no intestino, de sorte que o peptídio-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e outros peptídios são produzidos em resposta a uma refeição (Fig. 18.5). Esse processamento, específico do tecido intestinal, resulta em dois peptídios que têm efeitos opostos sobre o metabolismo dos carboidratos; o glucagon pancreático se opõe aos efeitos da insulina, ao passo que o GLP-1 age como uma **incretina**, um peptídio derivado do intestino, que aumenta a secreção de insulina estimulada pela glicose. Análogos do GLP-1 de ação prolongada, que também estimulam a proliferação e aumentam a massa de células B, estão sendo estudados atualmente para o tratamento do diabetes tipo 2. A meia-vida circulatória do glucagon é de 3 a 6 min. De modo semelhante à insulina, o glucagon é metabolizado no fígado e nos rins. Entretanto, o fígado é responsável por apenas 25% da depuração de glucagon.

### Regulação da secreção

Em contraste com a estimulação da secreção de insulina pela glicose, a secreção de glucagon é inibida pela glicose (Quadro 18.2). Não se sabe se a glicose tem um efeito inibidor direto sobre a célula A, ou se seu efeito é mediado pela estimulação de insulina e somatostatina pelas células B e D. Admite-se, também, que um outro produto de secreção das células B, o **ácido γ-aminobutírico (GABA)**, iniba a liberação de glucagon. De modo semelhante à insulina, a secreção de glucagon é estimulada por aminoácidos, um aspecto regulador importante no metabolismo das refeições de proteína. Em contraste, os ácidos graxos e as cetonas inibem a secreção de glucagon. Hormônios contra-reguladores, como as catecolaminas (através de um efeito β-adrenérgico predominante) e o cortisol, estimulam a liberação de glucagon.

### Mecanismo de ação

O fígado é o principal órgão-alvo para a ação do glucagon. O glucagon liga-se ao seu receptor, presente na superfície celular dos hepatócitos. A ligação com o glucagon promove a interação do receptor com uma proteína G estimulante, a qual, por sua vez, ativa a adenililciclase. O monofosfato cíclico de adenosina, gerado pela adenililciclase, ativa a proteinocinase A,

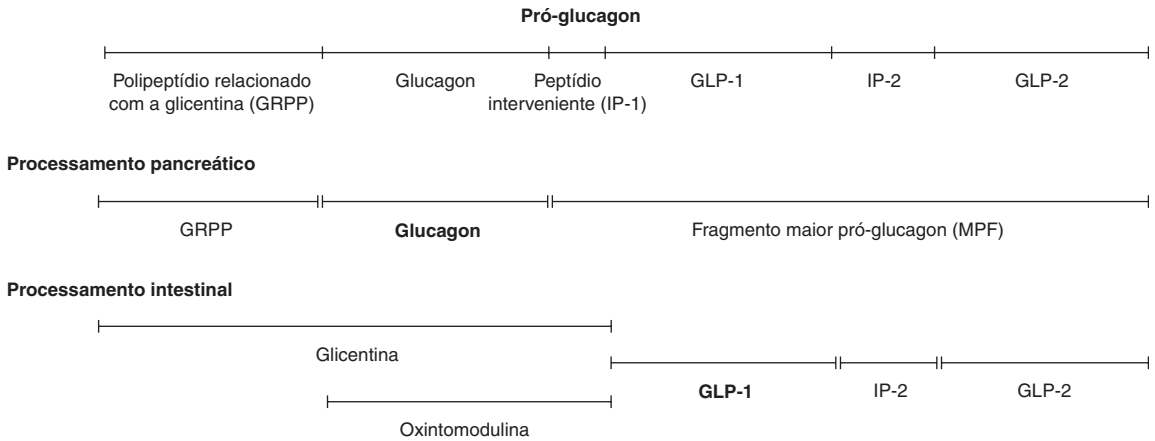



**Fig. 18.5** Produtos peptídios do pró-glucagon.

que promove a fosforilação de enzimas responsáveis pela atividade biológica do glucagon no fígado. Há, também, alguma evidência de que o receptor de glucagon possa agir através de um mecanismo independente da adenililciclase, pela estimulação da fosfolipase C.

### Efeitos

O glucagon afeta o metabolismo por suas ações no fígado e em outros locais (Quadro 18.3). É conhecido como um **hormônio contra-regulador**, que contrabalança os efeitos da insulina ao agir de modo catabólico para manter os níveis séricos de glicose. O glucagon mantém os níveis séricos de glicose pela estimulação da saída de glicose do fígado. Isso ocorre pelo estímulo tanto à desintegração dos armazéns hepáticos de glicogênio (glicogenólise) quanto à síntese de glicose pelo fígado (gliconeogênese). O glucagon também estimula a oxidação de ácidos graxos e a cetogênese, fornecendo assim um nutriente alternativo (corpos cetônicos), que pode ser utilizado pelo cérebro quando a glicose não está disponível. Por fim, o glucagon estimula a captação hepática de aminoácidos, os quais são usados como combustível para a gliconeogênese.

## *3. Somatostatina*

### Síntese, metabolismo e regulação da secreção

Do mesmo modo que o pré-pró-glucagon, a pré-pró-somatostatina é sintetizada no pâncreas, no trato GI, e no cérebro, onde é processada diferencialmente, por tecido específico, para produzir vários peptídios biologicamente ativos. A somatostatina-14 (SS-14), a primeira somatostatina a ser isolada, é um peptídio de 14 aminoácidos, que foi descoberto inicialmente no hipotálamo como o fator responsável por inibir a liberação do hormônio do crescimento. Só mais tarde foi percebido que as células D do pâncreas também secretam SS-14. No cérebro e no intestino, a somatostatina-28 (SS-28), um peptídio estendido amino-terminalmente, que inclui a seqüência de 14 aminoácidos da SS-14, também é produzida a partir da pré-pró-somatostatina e tem uma variedade de ações comparáveis às da SS-14, porém com uma potência um tanto maior. A meia-vida da somatostatina (< 3 min) é mais curta que a da insulina, ou do glucagon. A octreotida, um análogo sintético da somatostatina com 8 aminoácidos, que é usada clinicamente, é mais potente que a somatostatina e tem uma meia-vida muito mais longa (horas).

Os mesmos secretagogos que estimulam a secreção de insulina também o fazem com a somatostatina (Quadro 18.2). Esses incluem glicose, aminoácidos, hormônios entéricos e glucagon.

### Mecanismo de ação e efeitos

A somatostatina exerce seus efeitos através da ligação com uma família de receptores da somatostatina, que estão distribuídos em um padrão específico por tecido. Cinco membros dessa família de receptores, acoplados à proteína inibidora G ($G_i$), foram clonados. Em todos os tecidos onde a somatostatina é produzida, ela age, primariamente, de um modo inibidor. No pâncreas endócrino, admite-se que a somatostatina atue via efeitos hormonais sobre as outras células das ilhotas, inibindo a liberação de insulina das células B e de glucagon das células A (Quadro 18.3). Além disso, a somatostatina age de modo independente, inibindo a sua própria liberação pelas células D. No trato GI, a somatostatina retarda a absorção de nutrientes através de múltiplos mecanismos, inclusive as inibições da motilidade intestinal, de vários peptídios entéricos e da função exócrina do pâncreas. Em consistência com os efeitos inibidores múltiplos desse peptídio, a octreotida, análogo sintético da somatostatina, tem múltiplos usos clínicos, inclusive inibições da produção de hormônios por adenomas hipofisários, de certos tipos de diarréia crônica, do crescimento de tumores e do sangramento de varizes esofágicas.

## *4. Polipeptídio pancreático*

Pouco se sabe sobre a biossíntese e a função fisiológica do **peptídio pancreático (PP)**. Este peptídio de 36 aminoácidos é produzido pelas células PP, nas ilhotas do lobo posterior da cabeça do pâncreas. O PP é liberado em resposta a uma refeição mista, um efeito que aparenta ser mediado por estimulação protéica e vagal. O PP é um membro da família de peptídios que inclui o neuropeptídio Y (NPY), que é produzido nos neurônios simpáticos e no cérebro, onde estimula o apetite.

## AUTO-AVALIAÇÃO

13. *Cite alguns estimuladores e inibidores importantes da secreção de glucagon.*
14. *Qual é o principal órgão-alvo do glucagon? Quais são os mecanismos de ação do glucagon?*
15. *Que vias metabólicas são sensíveis ao glucagon, e como elas são afetadas?*
16. *Que hormônio antagoniza o efeito do glucagon sobre as vias metabólicas?*
17. *Onde mais no corpo, além das ilhotas de Langerhans, é produzido o glucagon?*
18. *Qual é o papel da somatostatina nas ilhotas de Langerhans?*

## 5. Controle hormonal do metabolismo dos carboidratos

O metabolismo dos carboidratos é controlado pelas quantidades relativas de insulina e glucagon que são produzidas pelo pâncreas endócrino (Quadro 18.3; Fig. 18.6). Quando os níveis plasmáticos de glicose estão elevados, os de glucagon estão suprimidos e as ações da insulina predominam. O armazenamento de nutrientes é promovido pelo estímulo insulínico ao acúmulo de glicogênio no fígado; à captação de glicose, à síntese de glicogênio e à síntese de proteína pelos músculos; e ao armazenamento de gordura pelo tecido adiposo. A insulina inibe a mobilização de substratos dos tecidos periféricos e faz oposição a quaisquer efeitos do glucagon sobre a estimulação da saída de glicose do fígado.

Em contraste, quando os níveis de glicose estão baixos, os níveis plasmáticos de insulina são suprimidos e os efeitos do glucagon no fígado predominam (*i. e.*, aumento da saída hepática de glicose e formação de corpos cetônicos). Na ausência de insulina, a captação muscular de glicose é diminuída acentuadamente, há catabolismo protéico nos músculos e a gordura é mobilizada do tecido adiposo. Portanto, com a deficiência de insulina, as sobrecargas de glicose não podem ser depuradas e os substratos para a gliconeogênese hepática (aminoácidos, glicerol) e a cetogênese (ácidos graxos) – processos que são estimulados pelo glucagon — são aumentados.

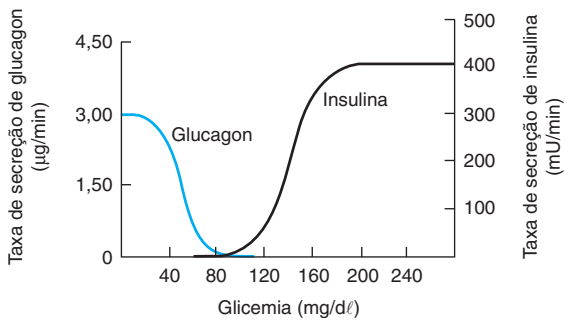



**Fig. 18.6** Taxas médias de entrega de insulina e glucagon, por um pâncreas artificial, em níveis diversos de glicemia. O aparelho foi programado para estabelecer e manter a glicose sanguínea normal, em seres humanos diabéticos necessitando de insulina, e os valores para efluxo de hormônios aproximam-se do efluxo do pâncreas humano normal. A forma da curva da insulina assemelha-se à resposta insulínica de células B incubadas para concentrações graduadas de glicose. (Reproduzido, com autorização, de Mariles EB *et al*: Normalization of glycemia in diabetics during meals with insulin and glucagon delivery by the artificial pancreas. Diabetes 1977;26:663.)

### Estado de jejum

Depois de um jejum noturno, o fígado desempenha um papel primário na manutenção da glicose sanguínea pela produção de glicose na mesma proporção em que ela é consumida pelos tecidos em repouso (Quadro 18.4). A captação e a utilização de glicose ocorrem, predominantemente, em tecidos que não requerem insulina para tal captação, como o cérebro. A saída de glicose do fígado é estimulada pelo glucagon, e deve-se, primariamente, à glicogenólise. Os baixos níveis de insulina que estão presentes (secreção basal de 0,25 a 1,0 unidade/h) permitem a liberação de ácidos graxos do tecido adiposo, a fim de fornecer nutriente para os músculos (oxidação de ácidos graxos) e substrato para a cetogênese hepática. Contudo, esses níveis de insulina são suficientes para prevenir a lipólise, a cetogênese e a gliconeogênese excessivas, impedindo, assim, a hiperglicemia e a cetoacidose.

Com o jejum prolongado (> 24 a 60 h), os estoques hepáticos de glicogênio são esgotados. Os níveis de glucagon elevam-se discretamente e os de insulina declinam ainda mais. A gliconeogênese torna-se a fonte predominante da produção hepática de glicose, utilizando substratos, como aminoácidos, que são mobilizados da periferia em uma proporção muito maior. Com a inanição, ocorre uma troca da gliconeogênese para a produção de cetonas, uma fonte alternativa de nutrientes para o cérebro. Dessa forma, a sobrevivência é prolongada, pois a proteína muscular é conservada, em troca do aumento da mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo, um processo tornado possível pela baixa de insulina. Então, o fígado converte ácidos graxos em corpos cetônicos, processo que é estimulado pelo glucagon.

### Estado de saciedade alimentar

Com a ingestão de uma carga de carboidratos, a secreção de insulina é estimulada e a de glucagon é suprimida (Quadro 18.4).

***Quadro 18.4*** Razões molares insulina-glucagon (I:G) no sangue, em várias condições[1]

| Condição | Armazenamento (A) ou produção (P) de glicose pelo fígado[2] | I:G |
|---|---|---|
| Disponibilidade de glicose | | |
| Grande refeição de carboidratos | ++++ (A) | 70 |
| Glicose IV | ++ (A) | 25 |
| Refeição pequena | + (A) | 7 |
| Necessidade de glicose | | |
| Jejum durante a noite | + (P) | 2,3 |
| Dieta baixa em carboidratos | ++ (P) | 1,8 |
| Inanição | ++++ (P) | 0,4 |

[1] Cortesia de RH Unger. Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2001.
[2] + a ++++ indicam magnitude relativa.

A produção hepática de glicose e a cetogênese são suprimidas pela elevada proporção de insulina em relação ao glucagon. A insulina estimula o armazenamento de glicogênio hepático. A captação de glicose mediada pela insulina, que acontece principalmente no músculo, também é estimulada, assim como a síntese muscular de glicogênio. Ocorre o armazenamento de gordura no tecido adiposo.

Com a ingestão de uma refeição protéica, a insulina e o glucagon são, ambos, estimulados. Dessa forma, a insulina estimula a captação de aminoácidos e a formação de proteína pelos músculos. Entretanto, a estimulação da saída de glicose do fígado, pelo glucagon, contrabalança a tendência da insulina de causar hipoglicemia.

### Condições de estresse

Durante o estresse intenso, quando o aporte de nutrientes ao cérebro está em perigo, os **hormônios contra-reguladores**, em adição ao glucagon, agem de modo sinérgico. Eles mantêm os níveis sanguíneos de glicose pela maximização da saída hepática de glicose e mobilização periférica de substratos e pela minimização do armazenamento de combustível (Quadro 18.3). O **glucagon** e a **epinefrina** atuam dentro de minutos para elevar a glicose sanguínea, ao passo que os efeitos contra-reguladores do **cortisol** e do **hormônio do crescimento** não são vistos por várias horas. A epinefrina, o cortisol e o hormônio do crescimento estimulam a liberação de glicose, enquanto a epinefrina inibe a insulina, aumentando assim, ao máximo, a razão glucagon: insulina. Além disso, esses três hormônios agem diretamente no fígado, para aumentar a produção hepática de glicose, e perifericamente para estimular a lipólise e inibir a captação de glicose sensível à insulina. Durante o estresse intenso, a hiperglicemia pode resultar, realmente, dos efeitos combinados dos hormônios contra-reguladores.

Efeitos semelhantes, porém menos acentuados, ocorrem em resposta ao exercício físico, quando o glucagon, as catecolaminas e, em grau menor, o cortisol ajudam a suprir os músculos exercitados com glicose e ácidos graxos, aumentando a saída de glicose do fígado e a lipólise dos armazéns de gordura, efeitos que se tornam possíveis por uma redução dos níveis de insulina. Os baixos níveis de insulina permitem, também, que os músculos utilizem os estoques de glicogênio como fonte de energia.

### Papel da gliconeogênese renal na homeostase da glicose

As evidências que estão surgindo sugerem que os rins também são uma fonte importante de glicose durante o jejum, sendo responsáveis por até 20% da liberação de glicose (em comparação com 80% pelo fígado). Ao contrário do fígado, os rins podem contribuir para a liberação da glicose apenas pela gliconeogênese, um processo que, no rim, é estimulado pela epinefrina, inibido pela insulina e não-afetado pelo glucagon. Durante a inanição, ou em resposta à hipoglicemia, a gliconeogênese aumenta, tanto nos rins como no fígado.

### AUTO-AVALIAÇÃO

19. *Em estados de baixa de insulina, por que os substratos para a gliconeogênese hepática e a cetogênese estão aumentados?*
20. *Qual é o efeito de uma refeição de proteína sobre a secreção de insulina versus secreção de glucagon?*
21. *Qual é a diferença no tempo de ação dos vários hormônios contra-reguladores?*

## FISIOPATOLOGIA DE DISTÚRBIOS PANCREÁTICOS ENDÓCRINOS SELECIONADOS

### DIABETES MELITO

#### Apresentação clínica

O **diabetes melito** é um distúrbio heterogêneo definido pela presença de **hiperglicemia**. Os critérios diagnósticos para diabetes incluem (1) uma glicose plasmática em jejum ≥ 126 mg/dℓ, (2) sintomas de diabetes mais uma glicose plasmática aleatória ≥ 200 mg/dℓ, ou (3) um nível de glicose plasmática ≥ 200 mg/dℓ após uma dose oral de 75 g de glicose (teste de tolerância à glicose oral).

Em todos os casos, a hiperglicemia deve-se a uma deficiência funcional de ação da insulina. A ação deficiente da insulina pode ser causada por uma diminuição da sua secreção pelas células B do pâncreas, por uma resposta diminuída à insulina por parte dos tecidos-alvo (**resistência à insulina**), ou por um aumento dos hormônios contra-reguladores, que se opõem aos efeitos da insulina. As contribuições relativas de cada um desses três fatores não só formam a base para a classificação deste distúrbio em subtipos, como, também, ajudam a explicar as apresentações clínicas características de cada subtipo (Quadro 18.5).

Mais de 90% dos casos de diabetes são considerados processos primários, para os quais os indivíduos têm uma predisposição genética, e são classificados, ou como **tipo 1**, ou **tipo 2** (Quadros 18.5 e 18.6). O diabetes melito tipo 1 é menos comum que o tipo 2, sendo responsável por menos de 10% dos casos de diabetes primário. O diabetes tipo 1 caracteriza-se pela destruição auto-imune de células B do pâncreas, com a resultante deficiência grave de insulina. Em uma minoria de pacientes, a causa do diabetes tipo 1 é desconhecida. A doença, em geral, afeta indivíduos com menos de 30 anos; o pico de incidência ocorre na puberdade. Embora a destruição auto-imune das células B não aconteça de forma aguda, isso ocorre com os sintomas clínicos. Os pacientes apresentam, em poucos dias, ou semanas, poliúria, polidipsia e perda de peso, com concentrações séricas de glicose acentuadamente elevadas. Os **corpos cetônicos** também estão aumentados, por causa da escassez acentuada de insulina, resultando em acidose grave, potencialmente fatal (**cetoacidose diabética**). Os pacientes com diabetes tipo 1 necessitam de tratamento com insulina.

O diabetes tipo 2 difere do tipo 1 em várias maneiras distintas (Quadro 18.6): é 10 vezes mais comum; tem um componente genético mais forte; ocorre, mais comumente, em adultos; sua prevalência aumenta com a idade (p. ex., 20% de prevalência em indivíduos com mais de 65 anos); ocorre com maior freqüência, nos EUA, em americanos nativos, mexicano-americanos e afro-americanos (particularmente em mulheres); e está associado a um aumento da resistência aos efeitos da in-

***Quadro 18.5*** Classificação etiológica do diabetes melito[1]

I. Diabetes tipo 1[2] (destruição de células B, geralmente levando à deficiência absoluta de insulina)
  A. Mediação imunológica
  B. Idiopático
II. Diabetes tipo 2[2] (pode variar de resistência predominante à insulina, com deficiência relativa da mesma, a um defeito predominantemente secretor, com resistência à insulina)
III. Outros tipos específicos
  A. Defeitos genéticos de função das células B
    1. Cromossomo 12, HNF-1α (MODY 3)
    2. Cromossomo 7, glicocinase (MODY 2)
    3. Cromossomo 20, HNF-4α (MODY 1)
    4. Cromossomo 13, fator-1 promotor da insulina (IPF-1; MODY 4)
    5. Cromossomo 17, HNF-1β (MODY 5)
    6. Cromossomo 2, *NeuroD1* (MODY 6)
    7. DNA mitocondrial
    8. Outros
  B. Defeitos genéticos na ação da insulina
    1. Resistência à insulina tipo A
    2. Leprechaunismo
    3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
    4. Diabetes lipoatrófico
    5. Outros
  C. Doenças do pâncreas exócrino
    1. Pancreatite
    2. Trauma, pancreatectomia
    3. Neoplasia
    4. Fibrose cística
    5. Hemocromatose
    6. Pancreatopatia fibrocalculosa
    7. Outras
  D. Endocrinopatias
    1. Acromegalia
    2. Síndrome de Cushing
    3. Glucagonoma
    4. Feocromocitoma
    5. Hipertireoidismo
    6. Somatostatinoma
    7. Aldosteronoma
    8. Outras
III. Outros tipos específicos (cont.)
  E. Induzido por fármacos ou produtos químicos
    1. Vacor
    2. Pentamidina
    3. Ácido nicotínico
    4. Glicocorticóides
    5. Hormônio tireoidiano
    6. Diazóxido
    7. Agonistas betaadrenérgicos
    8. Tiazídicos
    9. Dilantina
    10. α-interferona
    11. Outros
  F. Infecções
    1. Rubéola congênita
    2. Citomegalovírus
    3. Outras
  G. Formas incomuns de diabetes com mediação imune
    1. Síndrome do "homem rígido"
    2. Anticorpos anti-receptor de insulina
    3. Outras
  H. Outras síndromes genéticas algumas vezes associadas a diabetes
    1. Síndrome de Down
    2. Síndrome de Klinefelter
    3. Síndrome de Turner
    4. Síndrome de Wolfram
    5. Ataxia de Friedreich
    6. Coréia de Huntington
    7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
    8. Distrofia miotônica
    9. Porfiria
    10. Síndrome de Prader-Willi
    11. Outras
IV. Diabetes melito gestacional

[1] Modificado e reproduzido, com autorização, de Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004;27(1 Supl):8.
[2] Pacientes com qualquer forma de diabetes podem necessitar de tratamento com insulina em algum estágio da doença. Tal uso de insulina, por si só, não classifica o paciente.

sulina em seus locais de ação, assim como a uma diminuição da secreção de insulina pelo pâncreas. Freqüentemente (80% dos casos), ele está associado à obesidade, um fator adicional que aumenta a resistência à insulina. A **resistência à insulina** é a característica do diabetes tipo 2. Como esses pacientes, freqüentemente, têm quantidades variáveis de secreção residual de insulina, que previnem a hiperglicemia grave, ou a cetose, muitas vezes eles são assintomáticos e são diagnosticados muito depois do início real da doença, pela descoberta de uma glicose em jejum elevada, em exames rotineiros de triagem. Pesquisas de triagem em populações mostram que, nos EUA, é notável que 44% dos casos de diabetes tipo 2 não são diagnosticados. Uma vez identificados, esses indivíduos, em geral, podem ser controlados apenas com dieta, ou com dieta e medicamentos que aumentam a secreção endógena de insulina (p. ex., sulfoniluréias), diminuem a resistência à insulina nos tecidos hepáticos (p. ex., biguanidas), ou periféricos (p. ex., tiazolidinedionas), ou interferem com a absorção intestinal de carboidratos (p. ex., inibidores da α-glicosidase intestinal). Esses pacientes, portanto, não requerem insulina para sobreviver. Contudo, alguns com diabetes tipo 2 são tratados com insulina para obtenção do controle ótimo da glicemia.

Uma epidemia de diabetes tipo 2 está acontecendo em escala mundial, particularmente em populações não-européias. Além disso, atualmente, o diabetes tipo 2 também está sendo visto, com freqüência aumentada, em crianças. Por exemplo, enquanto 90% das crianças brancas não-hispânicas, com diabetes, têm o tipo 1 da doença, 50% das crianças hispânicas, ou afro-americanas, agora estão sendo diagnosticadas com a enfermidade tipo 2. Em todas as faixas etárias, o aumento da incidência de diabetes tipo 2 está associado à obesidade.

Outras causas de diabetes, responsáveis por menos de 5% dos casos, incluem processos que destroem o pâncreas (p. ex., pancreatite), inibem, especificamente, a secreção de insulina (p. ex., defeitos genéticos das células B [MODY]), induzem a resistência à insulina (p. ex., certos inibidores da protease

***Quadro 18.6*** Alguns aspectos que distinguem o diabetes melito tipo 1 do tipo 2[1]

| | Tipo 1 | Tipo 2 |
|---|---|---|
| Idade ao início | Geralmente < 30 | Geralmente > 40 |
| Cetose | Comum | Rara |
| Peso corporal | Não-obesos | Obesos (80%) |
| Prevalência | 0,4% | 8% |
| Genética | | |
| Associação a antígeno leucocitário humano | Sim | Não |
| Estudos em gêmeos monozigóticos | Taxa de concordância de 30 a 50% | Taxa de concordância de 60 a 80% |
| Anticorpos circulantes contra células das ilhotas | Sim | Não |
| Associado a outros fenômenos auto-imunes | Ocasionalmente | Não |
| Tratamento com insulina | Sempre necessário | Geralmente não é necessário |
| Complicações | Freqüentes | Freqüentes |
| Secreção de insulina | Deficiência grave | Variável: deficiência moderada a hiperinsulinemia |
| Resistência à insulina | Ocasional — com controle deficiente, ou anticorpos excessivos à insulina | Usual |

[1] Modificado, com autorização, de Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (editores): *Cecil Textbook of Medicine,* 19ª ed., Saunders, 1992.

HIV), ou aumentam os hormônios contra-reguladores (p. ex., síndrome de Cushing) (Quadro 18.5, parte III). Nesses casos, as apresentações clínicas dependem da natureza exata do processo, e não são discutidas aqui.

O **diabetes melito gestacional** ocorre em 4% das mulheres grávidas (Quadro 18.5, parte IV), pode recorrer em gestações subseqüentes e tende à resolução com o parto. Ele está associado a um aumento acentuado do risco — até 50% em mulheres obesas — de desenvolvimento subseqüente de diabetes (predominantemente diabetes tipo 2). Em geral, o diabetes gestacional ocorre na segunda metade da gravidez, precipitado pelos níveis aumentados de hormônios, como a somatomamotropina coriônica, progesterona, cortisol e prolactina, que têm efeitos contra-reguladores antiinsulina. Por causa de seus efeitos adversos sobre o prognóstico fetal, o diabetes gestacional deve ser diagnosticado, ou afastado, pela triagem de rotina com uma carga oral de glicose, na primeira consulta pré-natal, em populações de alto risco — obesas, idade > 25 anos, história familiar de diabetes, ou membro de um grupo étnico com uma prevalência alta de diabetes —, ou às 24 semanas de gestação, naquelas com risco médio.

## Etiologia

### A. Diabetes Tipo 1

O diabetes tipo 1 é causado por destruição auto-imune seletiva das células B das ilhotas de Langerhans, mediada por linfócitos T. Pensa-se que os macrófagos estejam entre as primeiras células inflamatórias presentes nas ilhotas. Mais tarde, as ilhotas são infiltradas por células mononucleares, secretoras de citocinas, ativadas. Os linfócitos T supressores CD8 constituem a maioria dessas células, e considera-se que sejam a célula primária responsável pela destruição das células B. Os linfócitos T auxiliares CD4, e os linfócitos B, também estão presentes nas ilhotas. A destruição auto-imune das células B, um processo que se acredita seja mediado por citocinas, ocorre gradualmente por vários anos, até que se perca massa suficiente de células B para causar sintomas de deficiência de insulina. Por ocasião do diagnóstico, a inflamação em andamento está presente em algumas ilhotas, ao passo que outras estão atrofiadas e consistem somente em células A secretoras de glucagon e em células D secretoras de somatostatina.

A suscetibilidade genética parece desempenhar um papel menos importante no desenvolvimento do diabetes do tipo 1 que do tipo 2, como evidenciado por uma comparação das taxas de concordância em gêmeos monozigóticos. O risco para o diabetes tipo 1 também está aumentado nos parentes em primeiro grau de indivíduos com diabetes tipo 1 (2 a 6%). Pelo menos 50% da suscetibilidade genética para o diabetes tipo 1 tem sido ligada a genes do complexo de histocompatibilidade principal (CHP), que codificam antígenos de leucócitos humanos (HLA) classe II, moléculas que são expressas na superfície das células que apresentam antígenos específicos, como os macrófagos. As moléculas classe II formam um complexo com antígenos extrínsecos processados, ou auto-antígenos, que ativam os linfócitos T CD4 através da interação com o receptor de célula T (Fig. 18.7). Alelos nos *loci* classe II HLA-DR, ou HLA-DQ, têm a influência mais forte sobre o risco de diabetes tipo 1. A identificação de haplótipos HLA permanece, no presente, como uma ferramenta de pesquisa.

Embora se acredite que a destruição das células B seja um processo mediado por células, e não humoral, os **auto-anti-**

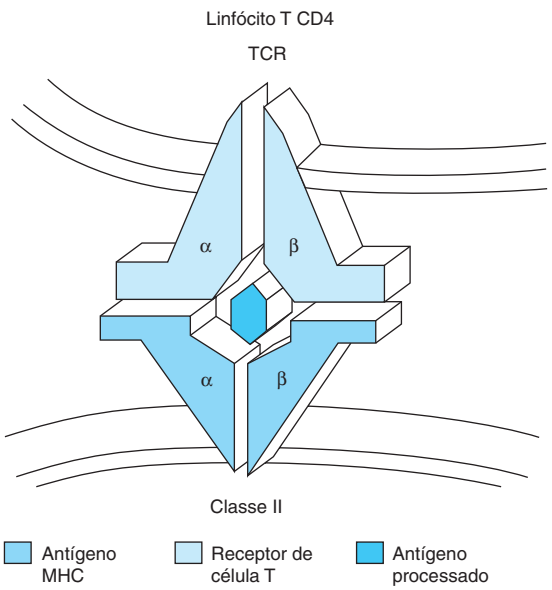



***Fig. 18.7*** Apresentação de antígeno processado por molécula classe II de antígeno leucocitário humano ao receptor de célula T (TCR). MHC, complexo principal de histocompatibilidade. (Reproduzido, com autorização, de Muir A, Schatz DA, Maclaren NK: The pathogenesis, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes melito. Endocrinol Metab Clin North Am 1992;21:1999.)

**corpos** estão associados ao desenvolvimento de diabetes tipo 1 e têm sido usados em trabalhos de pesquisa para predizer o início da doença. Há uma hipótese de que esses anticorpos sirvam como marcadores da destruição imunológica das ilhotas e possam estar dirigidos contra o antígeno das células B, que inicia a resposta imune. Os **anticorpos contra células das ilhotas (ICA)**, mensurados pela exposição de soro a seções do pâncreas, foram descritos na década de 1970 e forneceram a primeira evidência de uma base auto-imune para o diabetes tipo 1. Aceita-se atualmente que a **descarboxilase do ácido glutâmico (GAD)** e a **proteína tirosinofosfatase-2 (IA2)** sejam os principais antígenos reconhecidos pelos ICA. Os ICA estão presentes em mais de 50% dos indivíduos por ocasião do diagnóstico, e predizem o estabelecimento da doença, tanto em parentes de primeiro grau como na população geral. Os anticorpos contra a insulina **(auto-anticorpos antiinsulina [IAA])** também estão presentes em 50% dos indivíduos recém-diagnosticados. A combinação de anticorpos contra células das ilhotas e auto-anticorpos antiinsulina permite uma previsão de alta probabilidade do desenvolvimento de diabetes tipo 1 (70% dos parentes em primeiro grau, positivos para ambos os anticorpos, desenvolvem a doença dentro de 5 anos). A taxa de concordância relativamente baixa para o diabetes tipo 1 em estudos com gêmeos, assim como o aumento da incidência dessa enfermidade a partir da 2ª Guerra Mundial, sugerem que fatores ambientais possam, também, desempenhar um papel no desenvolvimento do diabetes tipo 1. As evidências sugerem que infecções virais, como a exposição congênita à rubéola, podem precipitar a doença, particularmente em indivíduos geneticamente suscetíveis. Há uma hipótese de que uma resposta imune a antígenos extrínsecos possa incitar a destruição das células B, se esses antígenos tiverem alguma homologia com os das células das ilhotas (**mimetismo molecular**). Por exemplo, um antígeno identificado de células das ilhotas (GAD) é homólogo de uma proteína do vírus Coxsackie, e um outro o é da albumina sérica bovina, uma proteína presente no leite de vaca, cujo consumo, na tenra infância, pode estar associado ao aumento da incidência de diabetes tipo 1.

No desenvolvimento do diabetes, o aparecimento de anticorpos contra as células das ilhotas é seguido pela progressiva dificuldade de liberação de insulina em resposta à glicose (Fig. 18.8). Esses dois critérios têm sido utilizados com grande sucesso para identificar parentes de primeiro grau com risco de diabetes, com o objetivo final de intervir para evitar o desenvolvimento da enfermidade. Entretanto, como apenas 10% dos indivíduos recém-diagnosticados com diabetes tipo 1 têm uma história familiar de diabetes, tais métodos de triagem não identificarão a vasta maioria de indivíduos com diabetes em desenvolvimento. Dada a baixa incidência do diabetes tipo 1 na população, os métodos atuais de triagem não têm sensibilidade suficiente para identificar a maioria dos indivíduos em risco na população geral.

## B. Diabetes Tipo 2

Embora o diabetes tipo 2 seja 10 vezes mais prevalente do que o tipo 1 e tenha uma predisposição genética muito mais forte (35% dos parentes em primeiro grau têm diabetes, ou baixa tolerância à glicose), o defeito — ou defeitos — que causa o diabetes tipo 2 permanece amplamente desconhecido, em parte por causa da natureza heterogênea do distúrbio, assim como por sua provável origem poligênica. Adicionalmente, o aumento de 61% na prevalência do diabetes tipo 2, que ocorreu nos EUA entre 1991 e 2001 (concomitante a uma elevação

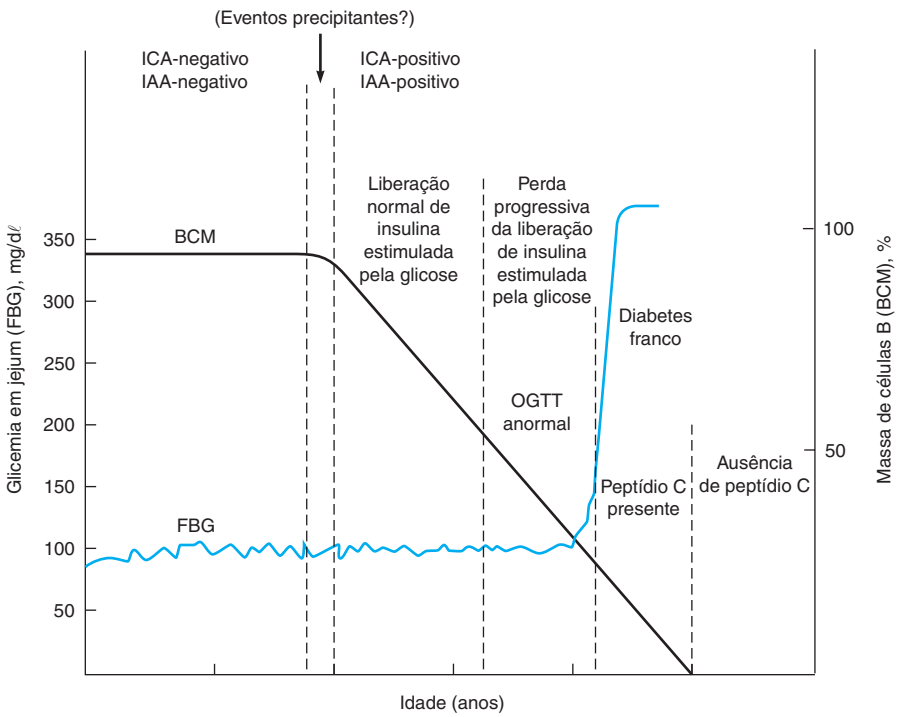



***Fig. 18.8*** Estágios no desenvolvimento do diabetes tipo 1. BCM, massa celular basal; FBG, glicemia em jejum; IAA, auto-anticorpos antiinsulina, ICA, anticorpos anticélula da ilhota; OGTT, teste oral de tolerância à glicose. (Reproduzido, com autorização, de Wilson JD *et al.* [editores]: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9ª ed., Saunders 1998.)

de 74% na prevalência de obesidade), sublinha a importância da interação dos fatores genéticos e ambientais. Embora o diabetes tipo 1 seja causado pela deficiência de insulina, tanto a secreção defeituosa de insulina como a resistência à mesma estão presentes no diabetes tipo 2, e, na maioria dos casos, são necessárias para que a doença se manifeste clinicamente. Os indivíduos com diabetes tipo 2 secretam uma quantidade reduzida de insulina em resposta à glicose e têm uma diminuição característica da liberação inicial de insulina (primeira fase da liberação). Além disso, os diabéticos tipo 2 são resistentes aos efeitos da insulina.

Não se sabe se a resistência à insulina, ou se a sua secreção deficiente pelas células B, é a lesão primária no diabetes tipo 2. Contudo, várias décadas antes do início das manifestações clínicas, a resistência à insulina e seus níveis elevados estão presentes. Isso levou os pesquisadores à hipótese de que a **resistência à insulina** poderia ser a lesão primária, causando um aumento compensatório da secreção de insulina, que, em última instância, o pâncreas não conseguiria manter. Quando o pâncreas se tornasse "exausto" e não pudesse acompanhar a demanda por insulina, talvez por causa do efeito tóxico de proteínas desdobradas, acumuladas no retículo endoplásmico das células B, apareceriam as manifestações clínicas do diabetes. Outros têm proposto que a **hiperinsulinemia**, um defeito primário das células B, pudesse iniciar o processo mórbido. Os níveis elevados de insulina regulariam para baixo o número de receptores da mesma, levando à resistência a esse hormônio e à via comum final de exaustão das células B. Nesse cenário, acredita-se que a hiperinsulinemia seja a expressão de um "genótipo econômico" que ofereça uma vantagem seletiva a populações com suprimentos alimentares inconstantes, mas levando à obesidade e à resultante resistência à insulina em situações de fartura de comida. Outros postulam que a **deficiência da secreção inicial de insulina** pelas células das ilhotas, em resposta à glicose (primeira fase da liberação de insulina), possa ser o defeito primário, que resulta em hiperglicemia. A hiperglicemia e a hiperinsulinemia compensatória poderiam contribuir, então, para o desenvolvimento da resistência à insulina.

Nas décadas recentes, um grande volume de trabalho tem sido direcionado para a identificação dos genes responsáveis pelo diabetes tipo 2. Por exemplo, os genes candidatos, cujo produto genético defeituoso pudesse explicar a resistência à ação da insulina, incluiriam a própria insulina, o receptor da insulina, ou outros produtos genéticos responsáveis pelos efeitos pós-receptor da insulina, ao passo que os genes reguladores da liberação de insulina seriam candidatos para defeitos das células B. Entretanto, embora os resultados desses estudos tenham ajudado a descobrir os genes e as vias envolvidos na patogênese do diabetes tipo 2, os quais poderiam ser novos alvos para intervenções médicas, eles só identificaram uma base genética para a doença em subgrupos muito pequenos de pacientes. Por exemplo, defeitos em seis genes distintos, importantes para a função da célula B (p. ex., glicocinase, fatores nucleares hepáticos), têm sido identificados como a causa do diabetes, em indivíduos com diabetes da juventude com início na maturidade **(MODY** [*maturity-onset diabetes of the young*]), um distúrbio autossômico dominante, responsável por apenas 2 a 5% dos casos de diabetes tipo 2, que se caracteriza por diabetes leve, em indivíduos magros, os quais são muito mais jovens que a média dos pacientes adultos do tipo 2. Similarmente, a resistência à insulina, resultante de defeitos na mesma, como mutações que causam falta de processamento da pró-insulina em insulina, é rara, assim como as síndromes de resistência grave à insulina, resultantes de **defeitos do receptor de insulina** (p. ex., resistência à insulina tipo A; Quadro 18.5, parte III. B.1). Portanto, acredita-se que a resistência à insulina deva-se a defeitos pós-receptor, na sinalização de intermediários distais às cinases receptoras de insulina, como substratos receptores de insulina (p. ex., IRS-1), ou nos produtos genéticos finais regulados pela insulina, como o transportador de glicose na gordura e músculos (GLUT-4). Em seres humanos, as tentativas para identificar genes candidatos pós-receptor têm sido influenciadas pelos resultados de pesquisas em camundongos transgênicos, demonstrando os importantes efeitos da deleção de elementos essenciais, específicos por local (p. ex., fígado, músculo, gordura, cérebro), da via de sinalização da insulina, inclusive o receptor de insulina, IRS, e o GLUT-4. Por exemplo, a expressão diminuída de GLUT-4 na gordura, que também ocorre em seres humanos com diabetes, causa, por mecanismos ainda desconhecidos, dificuldade de ação da insulina nos músculos e no fígado, ao passo que as mutações nas proteínas IRS tanto podem provocar resistência à insulina como defeitos de secreção da insulina pelas células B. Visto que o exame para mutações genéticas, em múltiplos genes candidatos específicos, ainda não identificou qualquer causa importante do diabetes tipo 2, estão em andamento estudos de análise de ligação de todo o genoma em linhagens, ou populações, específicas (p. ex., índios Pima, que têm uma incidência de diabetes tipo 2 de 50%), para tentar identificar a locação cromossômica de defeitos genéticos subjacentes ao diabetes tipo 2. Utilizando-se essa abordagem, o gene para calpaína 10, uma cisteína-protease, cuja função na liberação ou na ação da insulina somente agora está sendo explorada, tem sido associado ao diabetes tipo 2 em mexicano-americanos e algumas outras populações.

A grande maioria (80%) dos diabéticos tipo 2 são obesos. A obesidade, especialmente a obesidade abdominal central, está associada ao aumento da resistência à insulina. Os não-diabéticos obesos têm níveis aumentados de insulina e regulação para baixo de receptores de insulina. Os diabéticos tipo 2 obesos, freqüentemente, têm níveis elevados de insulina, em comparação com controles não-obesos. Entretanto, para um dado nível de glicose, os níveis de insulina em diabéticos tipo 2 obesos são mais baixos que os observados em controles obesos. Isso sugere que os diabéticos tipo 2 têm uma deficiência relativa de insulina e não podem fazer a compensação para o aumento da resistência à insulina, causado pela obesidade. A obesidade, portanto, desempenha um papel no desenvolvimento do diabetes tipo 2. A importância da obesidade no diabetes tipo 2 é destacada, também, pelo fato de que a perda de peso, em diabéticos tipo 2 obesos, pode melhorar, ou mesmo resolver, o distúrbio. Estão surgindo evidências sugestivas de que o tecido adiposo, ao fornecer hormônios e nutrientes, é um órgão importante na patogênese da resistência à insulina no diabetes tipo 2. Os hormônios produzidos pela gordura **(adipocinas)**, como a **resistina**, uma proteína que é produzida em quantidades aumentadas pelo tecido gorduroso, em camundongos obesos, e leva à resistência à insulina na gordura e no músculo, ou a **adiponectina**, uma proteína com possível atividade sensibilizante à insulina, cuja produção é deficiente em camundongos obesos, podem vir a ser comprovados como o elo que falta entre obesidade e diabetes em seres humanos. Além disso, a produção de fator de necrose tumoral (FNT) pelo tecido adiposo também pode levar à resistência à insulina pela estimulação e desativação da fosforilação das proteínas de aporte do receptor de insulina, como IRB-1. Evidências também sugerem que o aumento do desvio de glicose para a **via das hexosaminas**, um processo dirigido

por níveis altos de glicose, ou de ácidos graxos livres, diminui a sensibilidade celular à insulina, no tecido adiposo e no muscular. Assim, parece que o excesso de nutrientes, por si só, poderia contribuir, também, para a prevalência crescente de resistência à insulina nas opulentas sociedades modernas.

## AUTO-AVALIAÇÃO

22. *Quais são as características principais do diabetes melito tipos 1 e 2?*
23. *Qual é o papel da hereditariedade em comparação com o ambiente em cada um dos dois tipos principais de diabetes melito?*
24. *Quais são os dois mecanismos possíveis de resistência à insulina no diabetes melito tipo 2?*
25. *Qual é o papel da obesidade no diabetes melito tipo 2?*

## Patologia e patogênese

Não importa qual a origem, todos os tipos de diabetes resultam de uma deficiência relativa de ação da insulina. Além disso, em ambos os tipos de diabetes, 1 e 2, os níveis de glucagon parecem ser inapropriadamente altos. Essa alta **razão glucagon:insulina** cria um estado semelhante àquele visto no jejum, e resulta em um cenário de "superjejum", que é inadequado para a manutenção da homeostase normal dos nutrientes (Quadro 18.3).

Os desarranjos metabólicos conseqüentes dependem do grau de perda de ação da insulina. O tecido adiposo é muito sensível à ação da insulina. Portanto, a baixa atividade desta é capaz de suprimir a lipólise e de aumentar o armazenamento de gordura. Níveis mais altos de insulina são necessários para se opor aos efeitos do glucagon sobre o fígado e bloquear a saída de glicose hepática. Em indivíduos normais, os níveis basais de atividade da insulina são capazes de mediar essas respostas. Contudo, a capacidade do músculo e de outros tecidos sensíveis à insulina de responder a uma carga de glicose, com captação de glicose mediada por insulina, requer que a secreção de insulina pelo pâncreas seja estimulada.

Portanto, as deficiências leves na ação da insulina são manifestadas, primeiramente, por uma incapacidade dos tecidos sensíveis à insulina de depurar cargas de glicose. Clinicamente, isso resulta em uma **hiperglicemia pós-prandial**. Tais indivíduos, mais comumente diabéticos tipo 2, com secreção residual de insulina, mas resistência aumentada à mesma, terão testes de tolerância à glicose oral anormais. Entretanto, os níveis de glicemia em jejum permanecem normais, porque existe uma ação da insulina suficiente para contrabalançar a saída hepática de glicose mediada pelo glucagon, que os mantêm. Quando ocorre uma perda maior de ação da insulina, os efeitos do glucagon sobre o fígado não são contrabalançados suficientemente. Logo, os indivíduos tanto têm a hiperglicemia pós-prandial como a **hiperglicemia em jejum**.

Embora os diabéticos tipo 2, em geral, tenham algum grau residual de ação da insulina endógena, os diabéticos tipo 1 não têm nenhum. Portanto, os diabéticos tipo 1 não-tratados, ou inadequadamente tratados, manifestam os sinais mais graves de deficiência de insulina. Em adição à hiperglicemia em jejum, e pós-prandial, eles também desenvolvem **cetose**, porque uma falta acentuada de insulina permite a lipólise máxima dos estoques de gordura, a fim de suprir substratos para a estimulação da cetogênese no fígado, sem oposição do glucagon.

Os ácidos graxos liberados a partir do aumento da glicólise, além de serem metabolizados pelo fígado em corpos cetônicos, também podem ser reesterificados e embalados em VLDL. Além do mais, a deficiência de insulina causa uma diminuição da lipase lipoprotéica, a enzima responsável pela hidrólise dos triglicerídios VLDL, em preparação para o armazenamento de ácidos graxos no tecido adiposo, tornando lenta a depuração de VLDL. Em conseqüência, tanto os diabéticos tipo 1 como tipo 2 podem ter elevações dos níveis de VLDL, como resultado de um aumento da produção de VLDL e de uma diminuição de sua depuração.

Como a insulina estimula a captação de aminoácidos e a síntese de proteínas nos músculos, a diminuição da ação da insulina, no diabetes, resulta em redução da síntese protéica no tecido muscular. Uma escassez acentuada de insulina, como ocorre em diabéticos tipo 1, pode causar balanço de nitrogênio negativo e consumo marcante de proteínas. Os aminoácidos não-captados pelos músculos são, em vez disso, desviados para o fígado, onde são utilizados como nutrientes para a gliconeogênese.

Em diabéticos tipo 1 ou tipo 2, a superposição de hormônios contra-reguladores, induzida pelo estresse, ao que já é um estado de carência de insulina, exacerba as manifestações metabólicas da deficiência de ação da insulina. Por exemplo, o estresse de uma infecção pode, portanto, provocar a cetoacidose diabética, tanto em diabéticos tipo 1 como tipo 2.

Em adição aos desarranjos metabólicos discutidos previamente, o diabetes causa outras complicações crônicas, que são responsáveis pelas taxas elevadas de morbidade e de mortalidade associadas a essa doença. As complicações diabéticas são, em larga escala, o resultado de doença vascular, afetando tanto pequenos vasos (retinopatia, nefropatia, e alguns tipos de neuropatia), como grandes vasos (doença arterial coronariana, doença vascular periférica).

## Manifestações clínicas

### A. Complicações agudas

**1. Hiperglicemia —** quando os níveis elevados de glicose excedem o limiar renal para reabsorção da mesma, o resultado é a **glicosúria**. Isso causa uma diurese osmótica, manifestada clinicamente por **poliúria**, incluindo **nictúria**. Isso resulta em desidratação, estimulando a sede, o que leva à **polidipsia.** A glicosúria pode provocar uma perda significante de calorias, porque as diminuições urinárias de glicose podem exceder 75 g/dia (75 g × 4 kcal/g = 300 kcal/dia). A **polifagia** acontece por causa da diminuição de atividade do centro de saciedade no hipotálamo. Os três "polis" do diabetes — poliúria, polidipsia e polifagia — são sintomas comuns de apresentação, tanto em pacientes do tipo 1, como em sintomáticos do tipo 2. A redução de peso pode ocorrer, em conseqüência da desidratação e da perda de calorias na urina. A perda de peso intensa é mais provável de acontecer em pacientes com deficiência grave de insulina (diabetes tipo 1), e deve-se tanto à perda calórica como à atrofia muscular. O aumento do catabolismo protéico também contribui para o retardo do crescimento, visto em crianças com diabetes tipo 1.

Os altos níveis de glicose elevam a osmolalidade do plasma:

$$\text{Osmolalidade (mOsm/}\ell) = 2[Na^+ \text{ (mEq/}\ell) + K^+ \text{ (mEq/}\ell)] + \frac{\text{Glicose (mg/d}\ell)}{18} + \frac{\text{Uréia (mg/d}\ell)}{2{,}8}$$

Alterações no conteúdo de água do cristalino, em resposta a mudanças na osmolalidade, podem causar visão turva.

Em mulheres, a glicosúria pode levar a uma incidência aumentada de vulvovaginite por cândida. Em alguns casos, esse pode ser seu único sintoma de apresentação. Em homens não-circuncidados, pode ocorrer a balanite por cândida (uma infecção similar da glande do pênis).

**2. Cetoacidose diabética —** uma perda profunda da atividade da insulina leva não somente a níveis séricos de glicose aumentados, por causa do aumento da saída de glicose hepática e da redução da captação de glicose pelos tecidos sensíveis a insulina, mas, também, à cetogênese. Na ausência de insulina, a lipólise é estimulada, provendo ácidos graxos, que são, preferencialmente, convertidos em corpos cetônicos no fígado, pela falta de oposição à ação do glucagon. Tipicamente, a hiperglicemia profunda e a cetose (cetoacidose diabética) ocorrem no diabetes tipo 1, em indivíduos que carecem de insulina endógena. Entretanto, a cetoacidose diabética também pode ocorrer no diabetes tipo 2, particularmente durante infecções, traumatismo grave, ou outras causas de estresse que aumentem os níveis de hormônios contra-reguladores, produzindo assim um estado de inibição profunda da ação da insulina.

Pode ocorrer hiperglicemia grave, com níveis de glicose atingindo uma média de 500 mg/d$\ell$, se falhar a compensação para a diurese osmótica, associada à hiperglicemia. Inicialmente, quando os níveis elevados de glicose causam um aumento da osmolalidade, um desvio de água do espaço intracelular para o extracelular e o aumento da ingestão de água, estimulado pela sede, ajudam a manter o volume intravascular. Se a poliúria continuar e esses mecanismos compensatórios não conseguirem acompanhar as perdas líquidas — particularmente, ingestão diminuída, em conseqüência de náuseas, e perdas aumentadas, resultantes dos vômitos que acompanham a cetoacidose —, a depleção de volume intravascular leva à diminuição do fluxo sanguíneo renal. A capacidade do rim de excretar glicose fica, portanto, reduzida. A hipovolemia também estimula os hormônios contra-reguladores. Por conseguinte, os níveis de glicose elevam-se de forma aguda, devido à produção aumentada de glicose, estimulada por esses hormônios, e à diminuição da excreção pelos rins, uma fonte importante de depuração de glicose na ausência de captação da mesma, mediada por insulina.

Na cetoacidose diabética, o coma ocorre em uma minoria de pacientes (10%). A hiperosmolalidade (não a acidose) é a causa do coma. Ocorre uma desidratação celular profunda, em resposta ao aumento acentuado da osmolalidade do plasma. No cérebro, uma perda intensa de líquido intracelular leva ao coma. Isso acontece quando a osmolalidade efetiva do plasma atinge 340 mOsm/$\ell$ (normal: 280 a 295 mOsm/$\ell$). Como a uréia é livremente difundida através das membranas celulares, a dosagem sérica de uréia não é utilizada para o cálculo da osmolalidade efetiva do plasma:

$$\text{Osmolalidade efetiva} = 2[Na^+ \text{ (mEq/}\ell) + K^+ \text{ (mEq/}\ell)] + \frac{\text{Glicose (mEq/}\ell)}{18}$$

O aumento da **cetogênese**, causado por uma falta grave de ação da insulina, resulta em níveis séricos elevados de cetonas e cetonúria. Acredita-se, também, que a deficiência de insulina diminua a capacidade dos tecidos de utilizar cetonas, contribuindo, assim, para a manutenção da cetose. O **acetoacetato** e o **β-hidroxibutirato**, os principais corpos cetônicos produzidos pelo fígado, são ácidos orgânicos e, portanto, causam acidose metabólica, diminuindo o pH sanguíneo e o bicarbonato sérico (Fig. 18.9). A respiração é estimulada, o que compensa parcialmente a acidose metabólica, pela redução do $P_{CO_2}$. Quando o pH fica mais baixo que 7,20, ocorrem respirações características, profundas e rápidas **(respiração de Kussmaul)**. Embora a acetona seja um produto menor da cetogênese (Fig. 18.9), seu odor de frutas pode ser percebido no hálito durante a cetoacidose diabética.

Além da água, perde-se $Na^+$ durante a diurese osmótica que acompanha a cetoacidose diabética. Portanto, o $Na^+$ corporal total é espoliado. Em geral, os níveis séricos de $Na^+$ são baixos devido à atividade osmótica da glicose elevada, que puxa água para o espaço extracelular e, dessa maneira, diminui a concentração de $Na^+$ (o $Na^+$ sérico cai 1,6 mmol/$\ell$, aproximadamente, para cada 100 mg/d$\ell$ de aumento de glicose).

Os estoques corporais totais de $K^+$ também são espoliados pela diurese e pelos vômitos. Entretanto, a acidose, a baixa insulina e os níveis elevados de glicose causam um desvio de $K^+$ para fora das células, mantendo, assim, os níveis séricos normais, ou mesmo elevados, de $K^+$, até que a acidose e a hiperglicemia sejam corrigidas. Com a administração de insulina e a correção da acidose, o $K^+$ sérico cai à medida que o $K^+$ se movimenta de volta para dentro das células. Sem tratamento, o $K^+$ pode despencar a níveis perigosamente baixos, levando a arritmias cardíacas potencialmente letais. Portanto, a suplementação de $K^+$ é feita rotineiramente no tratamento da cetoacidose diabética. De modo semelhante, a depleção de fosfato acompanha a cetoacidose diabética, embora a acidose e a carência de insulina possam determinar que os níveis séricos de fósforo sejam normais antes do tratamento. A reposição de fosfato só é fornecida em casos de depleção extrema, dados os riscos da sua administração. (O fosfato intravenoso pode formar complexos com o $Ca^{2+}$, resultando em hipocalcemia, e depósito de fosfato de $Ca^{2+}$ nos tecidos moles.)

Uma **hipertrigliceridemia** acentuada também pode acompanhar a cetoacidose diabética, por causa do aumento da produção e da diminuição da depuração de VLDL, que ocorrem nos estados de deficiência de insulina. A produção elevada deve-se ao aumento do fluxo hepático de ácidos graxos, que, além de servir de nutrientes para a cetogênese, podem ser realinhados e secretados como VLDL; a redução da depuração deve-se à atividade diminuída da lipase lipoprotéica. Embora os níveis séricos de $Na^+$ possam estar diminuídos, devido aos efeitos osmóticos da glicose, a hipertrigliceridemia pode interferir com alguns dos métodos mais antigos de dosar o $Na^+$ sérico. Isso causa pseudo-hiponatremia (*i. e.* valores séricos de $Na^+$ falsamente baixos).

Náuseas e vômitos acompanham, com freqüência, a cetoacidose diabética, contribuindo para a desidratação ainda maior. A dor abdominal, que está presente em 30% dos pacientes, pode ser causada por estase gástrica, com distensão. A amilase, freqüentemente, está elevada (90% dos casos), em parte por causa de elevações da amilase salivar, porém, em geral, não está associada a sintomas de pancreatite. A leucocitose é freqüente e não indica, necessariamente, a presença de infecção. Entretanto, visto que as infecções podem precipitar a cetoacidose

diabética, no diabetes tipo 1 e tipo 2, outras manifestações de infecção devem ser pesquisadas, como febre, um achado que não pode ser atribuído à cetoacidose diabética.

A cetoacidose diabética é tratada pela reposição de água e eletrólitos ($Na^+$ e $K^+$), e pela administração de insulina. Com a reposição de fluidos e eletrólitos, aumenta a perfusão renal, restabelecendo-se a depuração renal da glicose sanguínea elevada, e diminui a produção de hormônios contra-reguladores, reduzindo-se, assim, a produção hepática de glicose. A administração de insulina também corrige a hiperglicemia, ao restaurar a captação de glicose sensível à insulina e inibir a saída de glicose do fígado. A reidratação é um componente crítico do tratamento da hiperosmolalidade. Se a insulina for administrada sem que haja reposição de fluidos e eletrólitos, a água se moverá do espaço extracelular de volta para dentro das células, com a correção da hiperglicemia, levando ao colapso vascular. A administração de insulina também é necessária para inibir a lipólise adicional, eliminando dessa forma substratos para a cetogênese, e para evitar a cetogênese hepática, corrigindo assim a cetoacidose.

Durante o tratamento da cetoacidose diabética, a dosagem de cetonas séricas pode revelar elevação transitória em vez de um declínio constante. Isso é um artifício, por causa das limitações do teste do nitroprussiato, que é usado habitualmente à beira do leito, para mensurar cetonas, tanto no soro como na urina. O nitroprussiato só detecta o acetoacetato, e não o β-hidroxibutirato. Durante a cetoacidose diabética não-tratada, a oxidação acelerada de ácidos graxos gera grandes quantidades de NADH no fígado, o que favorece a formação de β-hidroxibutirato a mais que o acetoacetato (Fig. 18.9). Com o tratamento insulínico, a oxidação de ácidos graxos diminui e o potencial redox do fígado desvia-se de volta em favor da formação de acetoacetato. Portanto, embora a quantidade absoluta da produção hepática de corpos cetônicos esteja diminuindo com o tratamento da cetoacidose diabética, a quantidade relativa de produção de acetoacetato está aumentando, levando a uma elevação transitória da dosagem de corpos cetônicos pelo teste do nitroprussiato.

**3. Coma hiperosmolar —** estados hiperosmolares graves, na ausência de cetose, podem ocorrer no diabetes tipo 2. Esses episódios, com freqüência, são precipitados por diminuição da ingestão de líquidos, como pode acontecer durante uma doença intercorrente, ou em pacientes mais idosos, debilitados, que não têm acesso suficiente à água e têm função renal anormal, no limite da depuração de cargas excessivas de glicose. Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de hiperosmolalidade e **coma hiperosmolar** são os mesmos da cetoacidose diabética. Entretanto, esses indivíduos têm insulina suficiente para evitar a cetogênese que resulta do fluxo aumentado de ácidos graxos, porque somente níveis mínimos de atividade de insulina são necessários para suprimir a lipólise. Devido à ausência de cetoacidose e seus sintomas, freqüentemente os pacientes se apresentam mais tarde e, portanto, têm hiperglicemia e desidratação mais profundas; os níveis de glicose variam, muitas vezes, de 800 a 2.400 mg/dℓ. Conseqüentemente, a osmolalidade efetiva excede 340 mOsm/ℓ com maior freqüência nesses pacientes do que naqueles que se apresentam com cetoacidose diabética, resultando em uma incidência mais alta de coma.

Embora a cetose esteja ausente, pode estar presente a cetonúria discreta, se o paciente não estiver comendo. As perdas de $K^+$ são menos graves que na cetoacidose diabética. O tratamento é semelhante ao desta última. A mortalidade é 10 vezes mais alta que na cetoacidose diabética, porque os diabéticos tipo 2 que desenvolvem estados hiperosmolares sem cetose são mais idosos e, freqüentemente, têm outras doenças precipitantes, ou complicações, sérias. Por exemplo, o infarto do miocárdio pode precipitar estados hiperosmolares, ou pode resultar das alterações do fluxo sanguíneo vascular e de outros fatores de estresse que acompanham a desidratação grave.

**4. Hipoglicemia —** a hipoglicemia é uma complicação do tratamento insulínico, tanto no diabetes tipo 1 como no tipo 2, mas pode ocorrer também com fármacos hipoglicemiantes orais, que estimulam a secreção de insulina endógena (p. ex., sulfoniluréias, ou derivados do ácido benzóico). A hipoglicemia ocorre, com freqüência, durante o exercício ou no jejum, estados que se caracterizam, normalmente, por elevações discretas dos hormônios contra-reguladores e níveis deprimidos de insulina. Os níveis baixos de insulina, nessas condições, permitem a mobilização de substratos nutrientes, mediada pelos hormônios contra-reguladores, a saída de glicose do fígado e a inibição do descarte de glicose nos tecidos sensíveis à insulina. Essas respostas, normalmente, aumentariam a glicemia. Contudo, em pacientes diabéticos nessas circunstâncias, a hipoglicemia é precipitada por dosagem inadequada de insulina exógena ou pela indução de insulina endógena.

A resposta aguda à hipoglicemia é mediada pelos efeitos contra-reguladores do glucagon e das catecolaminas (Quadro 18.7). Os sintomas iniciais de hipoglicemia ocorrem secundariamente à **liberação de catecolaminas** (tremores, sudorese, palpitações). À medida que a glicose cai ainda mais, também aparecem os **sintomas neurológicos de hipoglicemia**, pelos efeitos diretos da baixa de glicose sobre a função do SNC (confusão mental, coma). Um conjunto característico de sintomas (sudorese noturna, pesadelos, cefaléias matinais) também acompanha os episódios de hipoglicemia que ocorrem durante o sono **(hipoglicemia noturna)**.

Os diabéticos tipo 1 têm uma tendência especial à hipoglicemia. Em indivíduos com produção endógena de insulina deficiente, a resposta do glucagon à hipoglicemia está virtualmente ausente. Além do mais, episódios hipoglicêmicos recentes reduzem a resposta das catecolaminas à hipoglicemia subseqüente, e causam uma falta de percepção da hipoglicemia ao

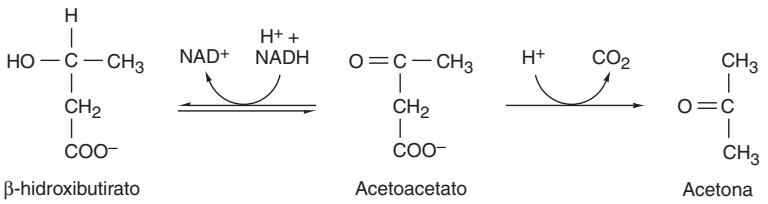



***Fig. 18.9*** Interconversão de corpos cetônicos. (Reproduzido, com autorização, de Stryer L: *Biochemistry*, 3ª ed., Freeman, 1988.)

***Quadro 18.7*** Sintomas e sinais de hipoglicemia[1]

| | |
|---|---|
| **Secundária à liberação de catecolaminas (adrenérgica)** | |
| Sudorese | Fraqueza |
| Nervosismo | Tremores |
| Ansiedade | Lipotímia |
| Palpitações | Taquicardia |
| **Secundários à disfunção do SNC (neuroglicopênicos)** | |
| Confusão | Diplopia |
| Irritabilidade | Afeto inapropriado |
| Cefaléias | Incoordenação motora |
| Comportamento anormal | Convulsão |
| Fraqueza | Coma |
| **Hipoglicemia noturna (em geral por causa de terapia excessiva com insulina; os sintomas, geralmente, não despertam o paciente)** | |
| Cefaléias matinais | Dificuldade de acordar |
| Lassidão | Alterações psicológicas |
| Sudorese noturna | Intranqüilidade durante o sono |
| Pesadelos | Respirações altas |

[1] Reproduzido, com autorização, de Andreoli TE *et al*. (editores): *Cecil Essentials of Medicine*, 3ª ed., Saunders, 1993.

reduzir a resposta simpatoadrenal e os sintomas neurogênicos resultantes. Essa falha autonômica induzida pela hipoglicemia, que é distinta da neuropatia autonômica diabética, é revertida pela prevenção da hipoglicemia, mas exacerbada pelo exercício ou pelo sono, que podem ambos diminuir ainda mais a resposta das catecolaminas a um dado grau de hipoglicemia.

O tratamento agudo da hipoglicemia, em indivíduos diabéticos, consiste na administração rápida de glicose, oral ou intravenosa, no início dos sintomas de aviso, ou na administração intramuscular de glucagon. Pode ocorrer hiperglicemia de rebote após a hipoglicemia, por causa das ações dos hormônios contra-reguladores **(fenômeno de Somogyi)**, um efeito que pode ser agravado pela administração excessiva de glicose.

## B. Complicações crônicas

Com o passar do tempo, o diabetes resulta em dano e disfunção de sistemas orgânicos múltiplos (Quadro 18.8). A doença vascular é uma causa primordial de muitas das seqüelas dessa enfermidade. Tanto a **doença microvascular** (retinopatia, nefropatia), que é específica do diabetes, como a **doença macrovascular** (doença arterial coronariana, doença vascular periférica), que ocorre com freqüência aumentada em diabéticos, contribuem para as altas taxas de morbidade e mortalidade associadas a essa doença. A **neuropatia** também causa aumento da morbidade, particularmente em função de seu papel na patogênese de úlceras dos pés.

Embora os pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 sofram o espectro completo de complicações diabéticas, a incidência varia de acordo com cada tipo. A doença macrovascular é a principal causa de óbito no diabetes tipo 2, ao passo que a insuficiência renal, secundária à **nefropatia**, é a causa mais comum no tipo 1. Embora a cegueira ocorra em ambos os tipos, as alterações proliferativas dos vasos da retina **(retinopatia proliferativa)** são a causa principal de cegueira no tipo 1, ao passo que o edema da mácula é a causa mais importante no diabetes tipo 2. A **neuropatia autonômica**, uma das manifestações de neuropatia diabética, é mais comum em diabéticos tipo 1.

**1. Papel do controle da glicemia na prevenção das complicações —** uma controvérsia fundamental, quanto à dúvida se as complicações do diabetes podiam ser diretamente atribuídas aos efeitos da glicose elevada ou a outros fatores genéticos, foi resolvida no final da última década, com os achados de vários experimentos clínicos importantes. Essa questão tem implicações essenciais para o tratamento do diabetes, porque um papel etiológico para a glicose elevada sugere que a normalização da glicemia seja a meta terapêutica (**controle diabético intensivo**, **ou estrito**). Em 1993, a publicação dos resultados do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) forneceram a primeira evidência conclusiva de que o tratamento intensivo (*versus* tratamento convencional) pode reduzir (em 60%) (1) o desenvolvimento e a progressão da retinopatia, (2) a ocorrência de nefropatia, mensurada pelos efeitos sobre a proteinúria, e (3) a ocorrência de neuropatia no diabetes tipo 1. Um estudo subseqüente sobre diabéticos tipo 2 (*United Kingdom Prospective Diabetes Study* [UKPDS]) também demonstrou que a melhoria do controle glicêmico diminui em 25% as complicações microvasculares no diabetes tipo 2. Em contraste, o papel do controle da glicemia na prevenção da doença macrovascular não é tão claro, talvez porque a aterosclerose seja uma doença multifatorial, que também é fortemente influenciada por outros fatores de risco, como hipercolesterolemia, hipertensão e tabagismo.

Embora o controle da glicemia influencie claramente a ocorrência de complicações microvasculares, os fatores genéticos podem, também, desempenhar um papel. Por exemplo, evidências oriundas de diversos estudos sugerem que cerca de 40% dos diabéticos tipo 1 podem ser particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de complicações microvasculares graves. A razão para esse aumento de suscetibilidade é desconhecida. Entretanto, sugere que até 60% dos pacientes com diabetes tipo 1 podem não conseguir os mesmos benefícios do controle intensivo, enquanto ainda expostos ao risco aumentado de hipoglicemia, que está associado ao controle rígido, assim como às inconveniências dos regimes de controle intensivo.

**2. Complicações microvasculares —** acredita-se que quatro vias principais contribuam para o dano microvascular induzido pela hiperglicemia, que é peculiar ao diabetes: (1) aumento do fluxo na via do poliol, (2) aumento da formação de produtos finais da glicosilação avançada (AGE), (3) ativação da proteinocinase C (PKC), e (4) fluxo aumentado na via das hexosaminas.

***Quadro 18.8*** Complicações crônicas do diabetes melito[1]

| |
|---|
| Doença microvascular |
| Retinopatia |
| Nefropatia |
| Doença macrovascular |
| Doença arterial coronariana |
| Doença vascular cerebral |
| Doença vascular periférica |
| Doença neuropática |
| Polineuropatia simétrica periférica |
| Neuropatias autonômicas |
| Mononeuropatias |
| Úlceras nos pés |
| Infecções |

[1] Reproduzido, com autorização, de Andreoli TE *et al.* (editores): *Cecil Essentials of Medicine,* 3ª ed., Saunders, 1993.

A **via do poliol** tem sido estudada extensamente nas células nervosas de diabéticos, e também está presente nas células endoteliais (Fig. 18.10). Muitas células contêm a aldose-redutase, uma enzima que converte aldo-hexoses, como a glicose, aos seus respectivos alcoóis (via do poliol). A hiperglicemia fornece aumento de substrato para essa enzima. O excesso de **sorbitol** produzido por essa reação não pode sair da célula, mas, em vez disso, é convertido em frutose, um passo que limita a velocidade. Portanto, o sorbitol tende a se acumular nas células, na presença de hiperglicemia, e pode levar ao estresse osmótico. Foi demonstrado o acúmulo de sorbitol em células nervosas e endoteliais, e no cristalino, onde está associado à formação de catarata. A redução de glicose a sorbitol consome **NADPH** (fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídio), e a oxidação subseqüente de sorbitol em frutose aumenta as proporções citosólicas **NADH:NAD$^+$**, efeitos sobre os quais também há a hipótese de que contribuam para a patogênese do dano microvascular — e neurológico — no diabetes. Considera-se que os efeitos mediados pelo sorbitol, nas células nervosas, sejam responsáveis pela diminuição da condução nervosa. O efeito dessa via sobre a biologia vascular não está bem estabelecido.

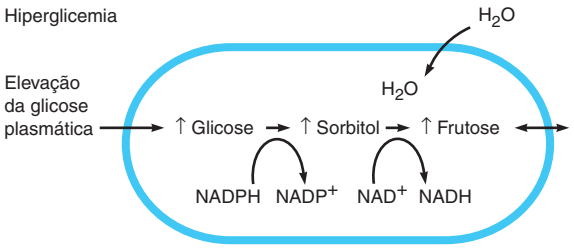



***Fig. 18.10*** A via do sorbitol. A hiperglicemia aumenta o sorbitol intracelular, o que pode elevar a tensão osmótica na célula. Alterações nos níveis de NADPH e NAD$^+$/NADH, em conseqüência da redução de glicose e oxidação de sorbitol, respectivamente, também podem contribuir para a lesão microvascular.

Acredita-se, também, que a formação de proteínas irreversivelmente glicosiladas, chamadas de **produtos finais da glicosilação avançada (AGE)**, cause lesão microvascular no diabetes. Quando presente em altas concentrações, a glicose pode reagir de forma não-enzimática com grupos amina em proteínas para formar um intermediário instável, uma base de Schiff, a qual sofre, então, um rearranjo interno, para formar uma proteína glicosilada estável, também conhecida como um produto da glicosilação precoce (**produto de Amadori**) (Fig. 18.11). Tal reação é responsável pela formação da **HbA glicosilada**, também conhecida como **HbA$_{1c}$**. Em diabéticos, a glicose elevada leva a um aumento de glicosilação da HbA dentro das hemácias. Como as hemácias circulam por 120 dias, a dosagem da HbA$_{1c}$ serve como um indicador de controle da glicemia durante os 2 a 3 meses precedentes. Os produtos da glicosilação precoce podem sofrer uma série ulterior de reações químicas e rearranjos, levando à formação de AGE, que são conectados de forma covalente e irreversível por ligações cruzadas derivadas da glicose, e baseadas em imidazol e pirrol (Fig. 18.12). Um AGE pode prender-se a componentes da matriz da membrana basal. Nos diabéticos, tanto pequenos como grandes vasos mostram um acúmulo contínuo de proteínas AGE. Há hipóteses de que isso possa ser devido ao acúmulo direto de AGE ou à captura de outras proteínas plasmáticas normais, como lipoproteínas de baixa densidade (LDL), pelas AGE acumuladas. Além disso, a ligação de AGE a receptores específicos nos macrófagos causa a liberação de citocinas, que podem, por sua vez, afetar a proliferação e a função das células vasculares. Os receptores AGE também estão presentes nas células endoteliais.

A hiperglicemia intracelular no endotélio, que ocorre porque os transportadores de glicose nessas células não são regulados para baixo na presença de hiperglicemia, também causa um aumento de DAG, o qual, por sua vez, ativa diversos isômeros de **proteinocinase (PKC)**, que estão presentes nessas células. Essa ativação inapropriada de PKC altera o fluxo sanguíneo e modifica a permeabilidade do endotélio, em parte através de efeitos sobre as vias do óxido nítrico.

Por fim, postula-se que o desvio aumentado de glicose, através da **via da hexosamina**, que contribui para a resistência à insulina, desempenhe um papel na doença microvascular, já que a via produz substratos que, quando têm ligações covalentes com fatores de transcrição, estimulam a expressão de proteínas, como o fator de crescimento transformador e o inibidor do ativador do plasminogênio, que aumentam o dano microvascular.

As evidências sugerem que todas essas quatro vias possam, na verdade, estar ligadas por um mecanismo comum: o **estresse oxidante** induzido pela hiperglicemia. Em especial, o aumento em doadores de elétrons, que resulta do desvio da glicose

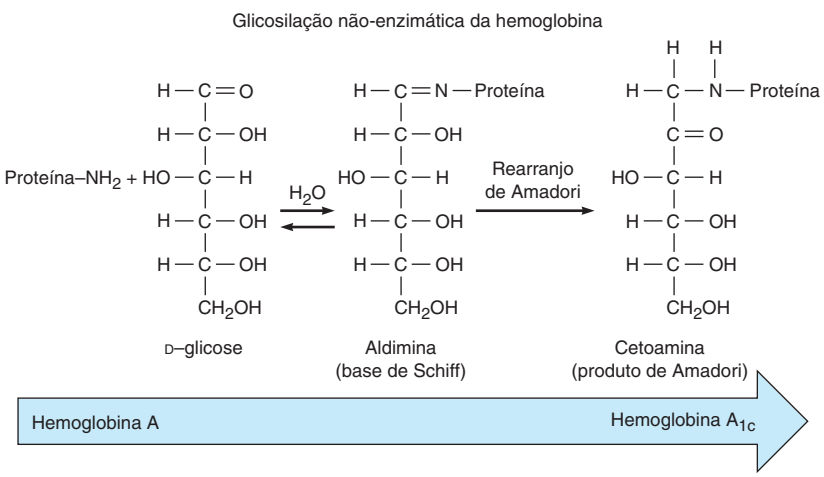



***Fig. 18.11*** Produto de Amadori. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC [editores]: *Cecil Textbook of Medicine*, 19ª ed., Saunders, 1992.)

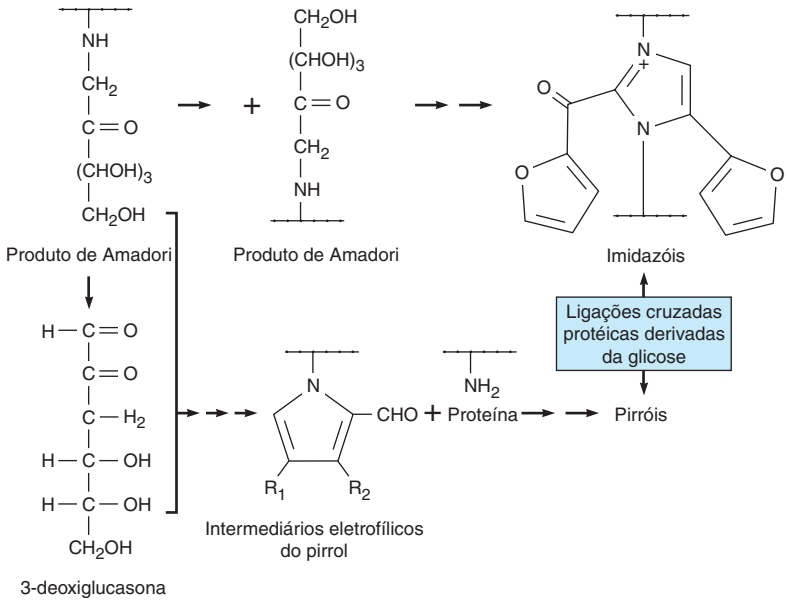



***Fig. 18.12*** Formação de produtos finais da glicosilação avançada irreversíveis (AGE) a partir de produtos de Amadori. Através de uma série complexa de reações químicas, os produtos de Amadori podem formar famílias de ligações cruzadas derivadas de glicose baseadas em imidazol e pirrol. (Reproduzido, com autorização, de Kohler PO, Jordan RM [editores]: *Clinical Endocrinology*. Wiley, 1986.)

através do ciclo do ácido tricarboxílico, amplia o potencial de membrana das mitocôndrias ao bombear proteínas através da membrana interna das mesmas. Esse potencial elevado prolonga a meia-vida de enzimas geradoras de superóxidos, aumentando, assim, a conversão de $O_2$ em $O_2^-$. A inibição da formação de superóxidos nas mitocôndrias, induzida pela hiperglicemia, impede o fluxo pela via poliol, a formação de AGE intracelular, a ativação de PKC e a atividade na via da hexosamina nas células endoteliais. O significado clínico desse achado ainda é desconhecido.

**a. Retinopatia** (Fig. 18.13) – o diabetes é a causa principal de novos casos de cegueira entre adultos nos EUA. A retinopatia diabética ocorre em dois estágios distintos: não-proliferativo e proliferativo.

A **retinopatia não-proliferativa** ocorre freqüentemente, tanto no diabetes tipo 1 como no tipo 2. Os **microaneurismas** dos capilares da retina, aparecendo como pequenos pontos vermelhos, são o sinal mais precoce de retinopatia diabética, clinicamente detectável **(retinopatia *background*)**. Acredita-se que essas bolsas protrusas na parede capilar estejam relacionadas com a perda de células periféricas que envolvem e suportam as paredes capilares. A permeabilidade vascular está aumentada. A gordura que vazou das paredes capilares excessivamente permeáveis aparece como manchas amarelas brilhantes, com bordas distintas **(exsudatos duros)**, formando um anel em volta da área de vazamento. O aparecimento de exsudatos duros na área da mácula está associado, freqüentemente, ao edema macular, a causa mais comum de déficit visual no diabetes tipo 2. À medida que a retinopatia progride, os sinais de isquemia, aparecendo como retinopatia *background*, pioram **(estágio pré-proliferativo)**. A oclusão de capilares e arteríolas terminais causa áreas de retinopatia isquêmica, que aparecem como manchas amarelas turvas, com limites indistintos **(manchas em lã de algodão** ou **exsudatos moles)**, por causa do acúmulo de resíduos axono-plasmáticos nas áreas de infarto. Hemorragias retinianas também podem ocorrer e as veias da retina desenvolvem dilatação segmentar.

A retinopatia pode progredir para um segundo estágio, mais grave, caracterizado pela proliferação de novos vasos (**retinopatia proliferativa)**. A neovascularização é mais prevalente no diabetes tipo 1 que no tipo 2 (60% *versus* 10%, depois de 20 anos) e é uma causa primordial de cegueira. Há uma hipótese de que a isquemia retiniana estimule a liberação de fatores promotores do crescimento, resultando na formação de novos vasos. Entretanto, esses capilares são anormais, e a tração entre as novas redes fibrovasculares e o vítreo pode levar à **hemorragia do vítreo** ou ao **descolamento da retina**, duas causas potenciais de cegueira.

**b. Nefropatia —** nos EUA, 44% dos casos de doença renal em fase terminal, necessitando de diálise, ou de transplante, são causados por diabetes. Embora a doença renal em fase terminal ocorra mais freqüentemente no diabetes tipo 1 que no tipo 2, (>75% *versus* 20% depois de 20 anos), o tipo 2 é responsável por doença renal em fase terminal em metade da população diabética, por causa de sua prevalência maior. A nefropatia em estágio final também ocorre mais freqüentemente em americanos nativos, afro-americanos e hispano-americanos do que em brancos não-hispânicos com diabetes tipo 2.

A nefropatia diabética resulta, principalmente, de um distúrbio da função glomerular (Fig. 18.14). As alterações histológicas nos glomérulos são indistinguíveis no diabetes tipo 1 e 2 e ocorrem, em algum grau, na maioria dos indivíduos. As membranas basais dos capilares glomerulares estão espessadas e podem obliterar os vasos; o mesângio que envolve os vasos glomerulares está aumentado, devido ao depósito de material semelhante à membrana basal, e pode pressionar os vasos glomerulares; e as artérias glomerulares, aferente e eferente, também estão esclerosadas. A **glomerulosclerose** geralmente é difusa, porém, em 50% dos casos, está associada à esclerose nodular. Esse componente nodular, chamado de **nódulos de Kimmelstiel-Wilson** em homenagem aos pesquisadores que primeiro descreveram as alterações patológicas em rins de diabéticos, é patognomônico do diabetes.

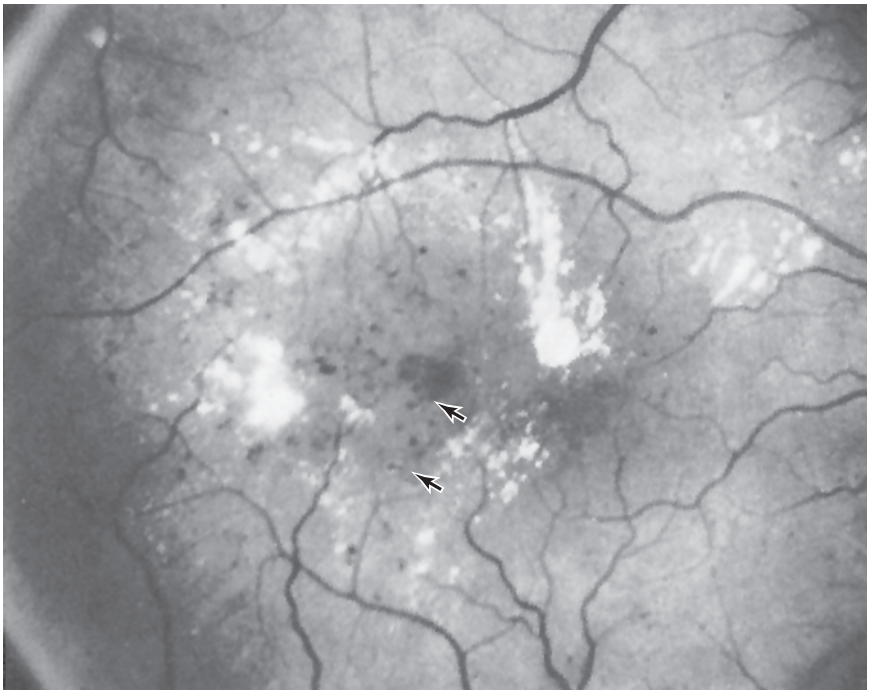


***Fig. 18.13*** Retinopatia diabética. Um anel caudado duro com um diâmetro de 1,5 diâmetro do disco óptico está centrado a 1,0 diâmetro do disco, no sentido súpero-temporal ao centro da mácula, nesse olho direito. Parte do anel é uma placa de exsudato duro, logo acima do centro da mácula. Dentro do anel podem ser vistos muitos microaneurismas grandes, alguns com paredes visíveis (*setas*). Eles estão levemente fora de foco, porque aqui a retina está espessada (edemaciada) e a câmara está focalizada na retina adjacente. Com a visão estereoscópica, o espessamento da retina ficou óbvio e pôde ser visto estendendo-se para dentro do centro da mácula. (Cortesia do ETDRS Research Group. Reproduzido, com autorização, de Davis MD: Diabetic retinopathy: A clinical overview. Diabetes Care 1992;15:1984.)

Em diabéticos tipo 1, as alterações glomerulares são precedidas por uma fase de **hiperfiltração**, resultante da vasodilatação de ambas as arteríolas glomerulares, aferente e eferente, um efeito talvez mediado por dois dos hormônios contra-reguladores, glucagon e hormônio do crescimento, ou pela hiperglicemia. Não está claro se essa fase precoce de hiperfiltração ocorre no diabetes tipo 2. Tem sido proposto que a presença de lesões ateroscleróticas, nos diabéticos tipo 2 mais idosos, possa impedir a hiperfiltração e, assim, ser responsável pela incidência menor de nefropatia com manifestações clínicas nesses indivíduos.

No começo da evolução da doença, as alterações histológicas nos glomérulos são acompanhadas de **microalbuminúria**, que não pode ser detectada pelos métodos rotineiros de exame de urina com fitas (Fig. 18.15). Acredita-se que a albuminúria seja causada por uma diminuição do conteúdo de sulfato de heparan da membrana basal capilar glomerular aumentada. O sulfato de heparan, um proteoglican com carga negativa, pode inibir a filtração de outras proteínas com carga negativa, como a albumina, através da membrana basal; sua perda, portanto, permite o aumento da filtração de albumina.

Se as lesões glomerulares pioram, a **proteinúria** aumenta e se desenvolve a nefropatia franca (Fig. 18.15). A nefropatia diabética é definida clinicamente pela presença de mais de 300 a 500 mg de proteína urinária por dia, uma quantidade que pode ser detectada pelo exame sumário de urina rotineiro. Na nefropatia diabética (ao contrário de outras doenças renais), a proteinúria continua a aumentar, à medida que a função renal diminui. Portanto, a doença renal em fase terminal é precedida por proteinúria maciça na faixa nefrótica (> 4 g/dia). A presença de hipertensão acelera esse processo. Embora os diabéticos tipo 2, com freqüência, já tenham hipertensão por ocasião do diagnóstico, os pacientes do tipo 1, em geral, não desenvolvem hipertensão, senão depois do início da nefropatia. Em ambos os casos, a hipertensão piora à medida que a função renal vai se deteriorando. Portanto, o controle da hipertensão é crítico para evitar a progressão da nefropatia diabética.

A retinopatia, um processo que também é agravado pela presença de hipertensão, geralmente precede o desenvolvimento da nefropatia. Portanto, outras causas de proteinúria devem ser consideradas nos indivíduos diabéticos que apresentam proteinúria na ausência de retinopatia.

**3. Complicações macrovasculares —** a doença macrovascular aterosclerótica ocorre com freqüência aumentada no diabetes, resultando em uma elevada incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e claudicação e gangrena das extremidades inferiores. Embora a doença macrovascular seja responsável por morbidade e mortalidade significantes em ambos os tipos de diabetes, os efeitos da doença dos grandes vasos são particularmente devastadores no diabetes tipo 2, e são responsáveis por cerca de 75% dos óbitos. As mulheres com diabetes perdem o efeito protetor do seu sexo; seu risco de aterosclerose é igual ao dos homens (Fig. 18.16).

As razões para o risco aumentado de **aterosclerose** no diabetes são tríplices: (1) a incidência de outros fatores de risco conhecidos, como hipertensão e hiperlipidemia, está aumentada;

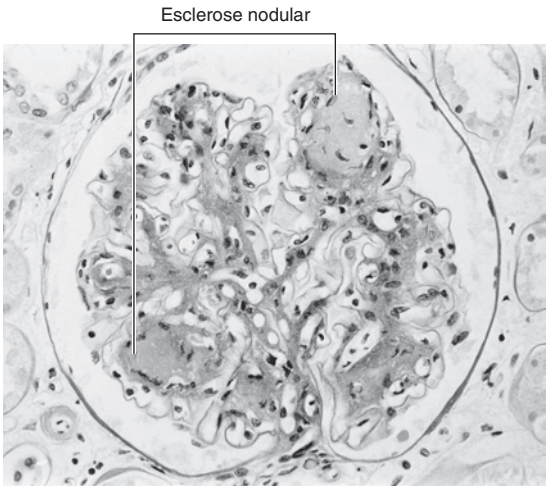



***Fig. 18.14*** **Nefropatia diabética mostrando glomerulosclerose nodular (doença de Kimmelstiel-Wilson).** (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3ª ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Copyright © 1998, The McGraw-Hill Companies, Inc.)

(2) o próprio diabetes é um fator de risco independente para a aterosclerose; e (3) o diabetes parece atuar de forma sinérgica, com outros fatores de risco conhecidos, para aumentar acentuadamente o risco de aterosclerose. A eliminação de outros fatores de risco, portanto, pode reduzir muito o risco de aterosclerose no diabetes (Fig. 18.16).

A **hipertensão** ocorre com maior freqüência no diabetes tipo 1 e tipo 2, e está associada a um aumento do conteúdo de $Na^+$ extracelular corporal total, causando expansão de volume e supressão de renina. Apesar desses achados similares, a epidemiologia da hipertensão nos dois subgrupos sugere que mecanismos fisiopatológicos diferentes possam estar operando. No diabetes tipo 1, a hipertensão geralmente ocorre após o início da nefropatia, quando a insuficiência renal prejudica a capacidade de excretar água e solutos. No diabetes tipo 2, a hipertensão, freqüentemente, está presente ao tempo do diagnóstico, nesses indivíduos mais idosos, obesos, resistentes à insulina. Foi proposto que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia possam desempenhar um papel central, tanto no diabetes como na hipertensão. A resistência à insulina e a hiperinsulinemia têm sido relatadas em não-diabéticos com hipertensão essencial. Um conjunto de anormalidades metabólicas, associadas a um risco aumentado de doença cardiovascular em indivíduos não-diabéticos — resistência à insulina, hiperinsulinemia, intolerância à glicose, hipertensão, hipertrigliceridemia, níveis baixos de colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL) e obesidade central —, tem sido chamado de **síndrome metabólica**, síndrome X, ou síndrome de resistência à insulina. Há uma hipótese de que as anormalidades metabólicas nessa síndrome sejam causadas por resistência à insulina (ver Cap. 11). O diabetes tipo 2, com sua hiperglicemia franca ocorrendo no cenário dessas mesmas anormalidades metabólicas, pode estar situado na ponta extrema de um contínuo de distúrbios metabólicos, descritos por esses sinais.

A principal anormalidade lipídica no diabetes tipo 1 e tipo 2 malcontrolado é a **hipertrigliceridemia**, que se deve ao aumento da VLDL. A hipertrigliceridemia, particularmente em diabéticos tipo 2, também pode estar associada à diminuição do colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL). O colesterol LDL também pode estar elevado, tanto por conta de produção aumentada (VLDL sofre catabolismo em LDL) como por depuração diminuída (a deficiência de insulina pode reduzir a atividade dos receptores de LDL). Os níveis de VLDL estão aumentados por causa da ação insuficiente da insulina sobre o tecido adiposo. Isso resulta em diminuição da depuração de VLDL, em conseqüência da atividade reduzida da lipase lipoprotéica, e em produção aumentada de VLDL, como resultado do aumento do fluxo de ácidos graxos do tecido adiposo para o fígado (*i. e.*, aumento da lipólise). A hipertrigliceridemia, o colesterol HDL baixo, e o colesterol LDL elevado, todos são fatores de risco para aterosclerose. Em geral, o tratamento com

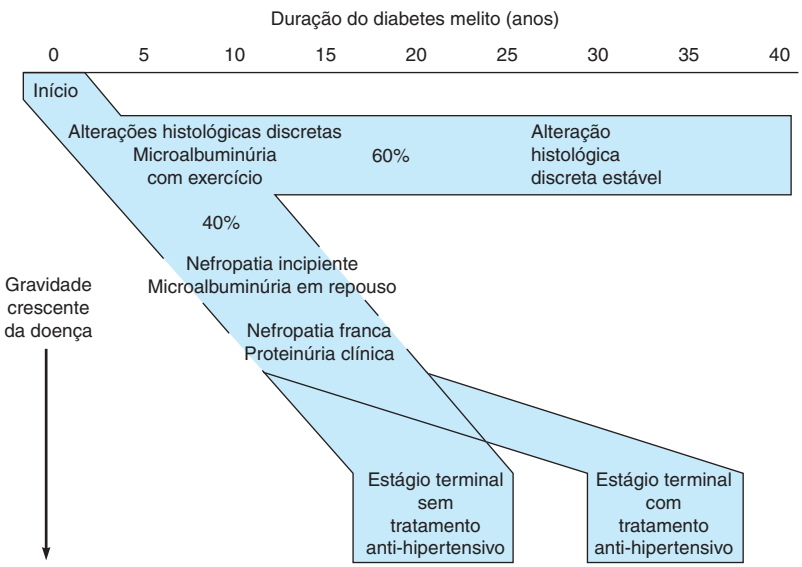
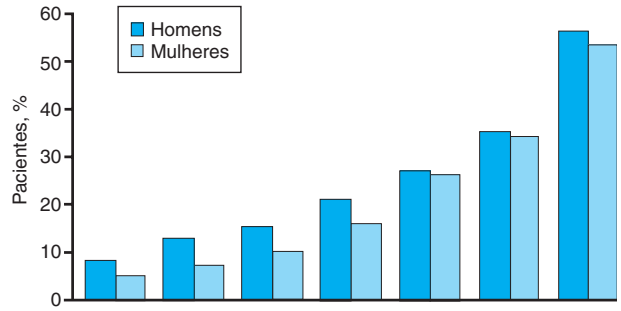



***Fig. 18.15*** **Desenvolvimento de insuficiência renal no diabetes tipo 1.** (Reproduzido, com autorização, de Omachi R: The pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. West J Med 1986;145:222.)




| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tensão arterial sistólica, mmHg | 120 | 160 | 160 | 160 | 160 | 160 | 160 |
| Colesterol, mg/dℓ | 220 | 220 | 259 | 259 | 259 | 259 | 259 |
| HDL-C, mg/dℓ | 50 | 50 | 50 | 35 | 35 | 35 | 35 |
| Diabetes melito | – | – | – | – | + | + | + |
| Fumantes de cigarros | – | – | – | – | – | + | + |
| Hipertrofia do ventrículo esquerdo | – | – | – | – | – | – | + |

***Fig. 18.16*** Estimativa do percentual de pacientes desenvolvendo doença arterial coronariana durante 10 anos com base em fatores de risco. O diabetes iguala o risco para mulheres e homens, que, caso contrário, é mais baixo para as mulheres. (Reproduzido, com autorização, de Barrett-Conner E *et al*.: Women and heart disease: The role of diabetes and hyperglycemia. Arch Intern Med 2004; 164:934.)

insulina corrige as anormalidades das lipoproteínas no diabetes tipo 1. Em contraste, o tratamento da hiperglicemia, freqüentemente, não normaliza os perfis lipídicos nos indivíduos com diabetes tipo 2, obesos, resistentes à insulina, a menos que acompanhado de redução de peso (*i. e.*, por uma redução concomitante da resistência à insulina).

Os possíveis motivos pelos quais o diabetes possa ser um fator de risco independente para a aterosclerose e tenha, também, a possibilidade de agir em sinergia com outros fatores de risco incluem os seguintes: (1) alterações da composição das lipoproteínas no diabetes, que podem tornar as partículas mais aterogênicas (*i. e.*, aumento pequeno de LDL denso, níveis aumentados de Lp[a], aumento da oxidação e glicosilação de lipoproteínas); (2) a ocorrência de um estado relativo pró-coagulação no diabetes, inclusive um aumento de certos fatores da coagulação, e da agregação das plaquetas; (3) alterações favoráveis à aterogênese nas paredes dos vasos, causadas, ou pelos efeitos diretos da hiperinsulinemia, no diabetes tipo 2, ou pelas doses em bolo de insulina exógena administrada (*versus* depuração hepática, na primeira passagem, da insulina endógena secretada), em diabéticos tipo 1, que incluem a promoção da proliferação de músculos lisos, a alteração do tônus vasomotor e o aumento da formação de células espumosas (células carregadas de colesterol, que caracterizam as lesões aterogênicas); e (4) alterações pró-aterogênicas nas paredes vasculares, causadas pelos efeitos diretos da hiperglicemia, inclusive depósito de proteínas glicosiladas, como ocorre nos pequenos vasos.

**4. Neuropatia —** a neuropatia (Quadro 18.9) ocorre comumente em cerca de 60%, tanto nos pacientes com diabetes tipo 1 como tipo 2, e é uma causa importante de morbidade. A neuropatia diabética pode ser dividida em três tipos principais: (1) uma polineuropatia simétrica, distal, primariamente sensorial, que é, de longe, a mais comum; (2) neuropatia autonômica, ocorrendo freqüentemente em indivíduos com polineuropatia distal; e (3) as neuropatias menos comuns, assimétricas, transitórias, comprometendo nervos específicos, raízes nervosas, ou plexos.

**a. Polineuropatia distal simétrica —** a desmielinização de nervos periféricos, que é a marca da polineuropatia diabética, afeta preferencialmente nervos distais, e é usual que se manifeste clinicamente por uma perda sensorial simétrica nas extremidades distais inferiores **(distribuição em meia)**, que é precedida por dormência, formigamento e parestesias. Esses sintomas, que começam no sentido distal e se deslocam no sentido proximal, também podem ocorrer nas mãos (**distribuição em luva**). Os aspectos patológicos dos nervos somáticos periféricos afetados incluem desmielinização e perda de fibras nervosas, com regeneração reduzida de axônios, acompanhada de lesões microvasculares, incluindo espessamento das membranas basais. Acredita-se que a ativação da via poliol nas células nervosas desempenhe um papel importante na indução da polineuropatia distal simétrica no diabetes. Além disso, as evidências sugerem que a doença microvascular que acompanha essas lesões neurais possa, também, contribuir para a lesão nervosa. A presença de anticorpos para auto-antígenos, em pacientes com neuropatia, também sugere um possível componente imunológico nesse distúrbio. Finalmente, há uma hipótese de que defeitos na produção, ou na distribuição, de fatores neurotróficos, como o fator de crescimento nervoso (NGF), desempenhem um papel na patogênese da neuropatia distal simétrica.

**b. Neuropatia autonômica —** a neuropatia autonômica, freqüentemente, acompanha a neuropatia periférica simétrica,

***Quadro 18.9*** Classificação da neuropatia diabética

| |
|---|
| Polineuropatia distal simétrica (sensorial >> motora) |
| Neuropatia autonômica |
| Mononeuropatia assimétrica ou mononeuropatia múltipla (motora >> sensorial) |
| Nervos cranianos |
| Oculares (III >> VI > IV) |
| Paralisia de Bell (VII) |
| Nervos periféricos |
| Femoral |
| Obturador |
| Ciático |
| Mediano |
| Cubital |

ocorre com maior freqüência no diabetes tipo 1 e pode afetar todos os aspectos da função autonômica, mais notavelmente os que envolvem os sistemas cardiovascular, geniturinário e GI. Há menos informações disponíveis com relação às alterações morfológicas que ocorrem nos nervos autônomos afetados, mas as semelhanças a modificações nos nervos somáticos sugerem uma patogênese comum.

A **taquicardia** fixa, em repouso, e a **hipotensão ortostática** são sinais de comprometimento cardiovascular, que podem ser facilmente verificados ao exame físico. A hipotensão ortostática pode ser bastante grave. A **impotência** ocorre em mais de 50% dos homens diabéticos, e deve-se tanto a fatores neurogênicos (controle parassimpático da vasodilatação peniana) como vasculares. A disfunção sexual em mulheres diabéticas ainda não foi bem estudada. A perda de sensação na bexiga e a dificuldade de esvaziá-la (bexiga neurogênica) levam à **incontinência** por transbordamento e a um risco aumentado de infecções do trato urinário, em conseqüência da urina residual. Podem ocorrer distúrbios motores por todo o trato GI, resultando em retardo do esvaziamento gástrico (gastroparesia), prisão de ventre ou diarréia. A anidrose nas extremidades inferiores pode levar à sudorese excessiva na parte superior do corpo, como um meio de dissipar o calor, inclusive sudorese aumentada em resposta à ingestão de alimentos (**sudorese gustativa**). A neuropatia autonômica também pode resultar em diminuição das respostas do glucagon e da epinefrina à hipoglicemia.

**c. Mononeuropatia e mononeuropatia múltipla —** o início abrupto, geralmente doloroso, de perda motora em nervos cranianos, ou periféricos, isolados **(mononeuropatia)**, ou em múltiplos nervos isolados **(mononeuropatia múltipla)**, ocorre com menor freqüência que a polineuropatia simétrica, ou a neuropatia autonômica. Considera-se que a oclusão vascular e a isquemia desempenhem um papel central na patogênese dessas lesões focais assimétricas, que são, em geral, de duração limitada e ocorrem com freqüência maior em diabéticos tipo 2.

O terceiro nervo é o nervo craniano mais freqüentemente envolvido, causando cefaléia do mesmo lado, seguida de ptose e oftalmoplegia, poupando a pupila. Os nervos periféricos geralmente são comprometidos em locais de possível compressão (p. ex., nervo cubital no cotovelo, nervo mediano no punho).

**5. Úlceras diabéticas nos pés —** a polineuropatia simétrica, manifestada ao exame clínico por diminuição da sensação cutânea a vibrações e pressão e por ausência dos reflexos aquileus, é a causa principal de úlceras diabéticas nos pés e está presente em 75 a 90% dos diabéticos com tais ulcerações. As úlceras diabéticas nos pés levam, freqüentemente, a **amputações**, por causa da isquemia por doença macrovascular (presente em 30 a 40% dos diabéticos com úlceras nos pés) e microvascular, de infecções causadas por alterações funcionais dos neutrófilos e insuficiência vascular e de má cicatrização de feridas, causada por fatores desconhecidos. A taxa de mortalidade em 3 anos, para os diabéticos que sofreram amputações, é de 50%.

**6. Infecção —** a quimiotaxia e a fagocitose dos neutrófilos são defeituosas no diabetes malcontrolado. A imunidade mediada por células também pode ser anormal. Além disso, as lesões vasculares podem dificultar o fluxo sanguíneo, impedindo as células inflamatórias de alcançar as feridas (p. ex., úlceras nos pés), ou outros possíveis locais de infecção. Portanto, os indivíduos com diabetes são mais propícios a desenvolver infecções e podem ter infecções mais graves. Em conseqüência, certas infecções comuns (p. ex., **infecções por cândida**, **infecções periodontais**) ocorrem mais freqüentemente em diabéticos. Numerosas infecções incomuns também são vistas em diabéticos (*i. e.*, **papilite necrosante**, **mucormicose** dos seios nasais invadindo a órbita e o crânio, e **otite externa maligna** causada por *Pseudomonas aeruginosa*).

## AUTO-AVALIAÇÃO

**26.** *Como o diabetes melito tipo 1 resulta em balanço nitrogenado negativo e espoliação protéica?*

**27.** *Cite algumas manifestações clínicas agudas do diabetes melito.*

**28.** *Descreva os mecanismos fisiopatológicos em ação na cetoacidose diabética.*

**29.** *Explique por que as cetonas podem parecer estar aumentando com o tratamento adequado da cetoacidose.*

**30.** *Explique por que o coma hiperosmolar sem cetose é uma apresentação mais comum do que a cetoacidose no diabetes melito tipo 2.*

**31.** *Que complicações crônicas do diabetes melito podem exacerbar a hipoglicemia iatrogênica?*

**32.** *Quais são as complicações microvasculares e macrovasculares mais comuns do diabetes melito de longa duração, e quais são seus mecanismos fisiopatológicos?*

**33.** *Quais foram as principais conclusões do DCCT e do UKPDS?*

**34.** *Que vias ativadas pelo estresse oxidante são propostas como contribuintes para o desenvolvimento de complicações do diabetes melito?*

**35.** *Quais são as características da retinopatia não-proliferativa, e da proliferativa, no diabetes melito?*

**36.** *Quais são as alterações anatômicas e fisiológicas observadas durante a progressão da nefropatia diabética?*

**37.** *Em pacientes com diabetes melito, a nefropatia, em geral, precede a retinopatia?*

**38.** *Sugira três razões para o risco aumentado de aterosclerose no diabetes melito.*

**39.** *Quais são as prováveis diferenças na fisiopatologia da hipertensão no diabetes melito tipo 1* versus *tipo 2?*

**40.** *Quais são os três tipos principais de neuropatia observados no diabetes melito de longa duração? Quais são os sintomas e sinais comuns de cada um deles?*

**41.** *Que tipos de infecção ocorrem com mais freqüência em pacientes com diabetes melito e por quê?*

# INSULINOMA

## Apresentação clínica

A ocorrência de hipoglicemia em jejum em um indivíduo sadio nos demais aspectos geralmente é causada por um

tumor secretor de insulina, das células B das ilhotas de Langerhans (**insulinoma;** Quadro 18.10). Embora o insulinoma seja o tumor mais comum das células das ilhotas, ainda assim é um distúrbio raro. Os insulinomas ocorrem mais freqüentemente entre a quarta e a sétima décadas, embora possam aparecer mais cedo, particularmente quando associados a neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 (MEN-1), uma síndrome neoplásica caracterizada por tumores das paratireóides, hipófise e pâncreas endócrino (ver Cap. 17). O diagnóstico de hipoglicemia baseia-se na tríade de Whipple: (1) sintomas e sinais de hipoglicemia, (2) associados a um nível baixo de glicose no plasma, e (3) reversão dos sintomas com a administração de glicose.

## Etiologia

Na grande maioria dos casos, os insulinomas são lesões solitárias, benignas, compostas de redemoinhos de células B secretoras de insulina. Os tumores múltiplos, embora incomuns (< 10%), são vistos com mais freqüência em pacientes com MEN-1. Menos de 10% dos tumores são malignos, conforme determinado pela presença de metástases.

## Patologia e patogênese

Níveis inapropriadamente altos de insulina, em situações normalmente caracterizadas por queda da secreção desse hormônio (p. ex., jejum e exercício), resultam em hipoglicemia. Normalmente, no estado pós-absorção e em jejum, os níveis de insulina declinam, levando a um aumento da saída de glicose hepática, estimulada pelo glucagon, e a uma diminuição do descarte de glicose na periferia, mediado pela insulina, o que mantém os níveis séricos de glicose normais. Com o exercício, a insulina baixa permite que os músculos utilizem glicogênio, glucagon e outros hormônios contra-reguladores para aumentar a saída de glicose do fígado, e os hormônios contra-reguladores para mobilizar os ácidos graxos para a cetogênese, e a oxidação desses ácidos pelos músculos. Na presença de um insulinoma, os níveis de insulina permanecem elevados durante o jejum, ou o exercício. Nessa circunstância, a saída de glicose hepática, mediada pelo glucagon, é suprimida, enquanto a captação periférica de glicose, mediada pela insulina, continua e a insulina estimula a síntese hepática de ácidos graxos e o armazenamento periférico dos mesmos, enquanto suprime a sua mobilização e a cetogênese hepática. O resultado é a hipoglicemia, induzida pelo jejum ou o exercício, na ausência de cetose.

***Quadro 18.10*** Síndromes associadas a tumores das células das ilhotas[1]

| Tumor | Achados principais | Achados secundários | Outros hormônios no tumor ou no plasma | Percentual de malignidade | Hiperplasia | Síndrome MEN |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Insulinoma | Adrenérgicos: palpitações, tremores, fome, sudorese<br>Neuroglicopênicos: confusão mental, convulsões, déficit focal transitório, coma | Déficits neurológicos permanentes | Gastrina, glucagon, PP, somatostatina, GRH | 10% | Ocasional | 10% |
| Gastrinoma | Úlceras pépticas, aumento da secreção ácida | Diarréia, má absorção, perda de peso, *dumping* | ACTH, insulina, glucagon, VIP, 5-HIAA, MSH, somatostatina, calcitonina, PP | 40 a 60% | 10% | 25% |
| VIPoma | Diarréia aquosa, hipopotassemia, hipocloridria | Hipercalcemia, hiperglicemia, fraqueza, hipomagnesemia | PHM, PP, prostaglandinas (?), GRH, gastrina | 40% | 20% | Rara |
| Glucagonoma | Exantema, diabetes, perda de peso, anemia | Diarréia, dor abdominal, doença tromboembólica | PP, VIP, 5-HIAA, gastrina, insulina | 60% | Ocasional | Ocasional |
| Somatostatinoma | Diabetes, colelitíase, esteatorréia, má absorção, perda de peso | Indigestão, dor abdominal, anemia, diarréia, obstrução de ducto, hipoglicemia | ACTH, gastrina, calcitonina, $PGE_2$, glucagon, GRH, PP, VIP, 5-HIAA, substância P | 66% | Não relatada | Um caso (MEN-IIa ou IIb; relatos de casos) |
| PPoma | Nenhum | Diarréia aquosa, hipocalcemia, acloridria, dor abdominal, perda de peso | Glucagon, insulina, somatostatina, VIP | 40% | Ocasional | 25% |

[1] Reproduzido, com autorização, de Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (editores): *Cecil Textbook of Medicine,* 19ª ed., Saunders, 1992.
ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; GRH, hormônio liberador do hormônio do crescimento; 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético; MEN, neoplasias endócrinas múltiplas; MSH, hormônio estimulador dos melanócitos; $PGE_2$, prostaglandina $E_2$; PHM, peptídio histidina metionina; PP, polipeptídio pancreático; VIP, polipeptídio intestinal vasoativo.

### Manifestações clínicas

Os indivíduos com insulinomas, freqüentemente, são sintomáticos durante anos antes do diagnóstico, e se automedicam com a ingestão freqüente de alimentos. Nem todos os pacientes apresentam hipoglicemia em jejum pela manhã (apenas 30% dos pacientes com insulinoma desenvolvem hipoglicemia após um jejum de 12 h, para fins diagnósticos). Em geral, experimentam hipoglicemia no final da tarde, particularmente quando precipitada por exercício. Visto que o álcool, da mesma forma que a insulina, inibe a gliconeogênese, a ingestão de bebidas alcoólicas também pode precipitar os sintomas. Uma alta porcentagem de indivíduos com insulinoma experimentam sintomas neurológicos de hipoglicemia, assim como sintomas autônomos (Quadro 18.7). Confusão mental (80%), perda de consciência (50%) e convulsões (10%) levam, com freqüência, a diagnósticos equivocados de doenças psiquiátricas ou neurológicas.

A hipoglicemia em jejum pode ser causada ou pela insulina elevada, como ocorre no insulinoma, ou por efeitos não-mediados pela insulina, como perda de hormônios contra-reguladores (p. ex., perda de cortisol na doença de Addison), lesão grave do fígado, que impede a produção hepática de glicose, perda de estoques periféricos de substratos para a produção hepática de glicose (p. ex., caquexia), ou alguns estados de utilização acentuadamente aumentada de glicose (p. ex., sepse, câncer). Para diferenciar a **hipoglicemia em jejum mediada pela insulina** da **não-mediada pela insulina**, os pacientes com suspeita de insulinoma são submetidos a um jejum para fins diagnósticos, durante o qual os níveis de glicose, insulina e peptídio C são dosados. Um nível elevado de insulina, no cenário de hipoglicemia, é diagnóstico de uma causa de hipoglicemia mediada por insulina.

Outras causas de hipoglicemia mediadas pela insulina, que não o insulinoma, incluem **injeção sub-reptícia de insulina**, ou ingestão de medicamentos hipoglicemiantes orais que estimulam a insulina endógena **(sulfoniluréias)**, e a presença de **anticorpos para insulina**. A ligação da insulina aos anticorpos impede a sua ação, mas a liberação de insulina em um momento inapropriado pode resultar em hipoglicemia. A administração sub-reptícia de insulina pode ser afastada por dosagens de peptídio C. Como a insulina e o peptídio C são secretados conjuntamente, os insulinomas causarão elevações de ambos, ao passo que níveis elevados de insulina exógena não serão acompanhados por elevações de peptídio C nas injeções sub-reptícias de insulina. De forma semelhante, os anticorpos para insulina não resultam em níveis altos de peptídio C. Visto que os fármacos do grupo sulfoniluréia estimulam a secreção de insulina endógena (e, portanto, de peptídio C), o insulinoma e a ingestão inapropriada desses agentes só podem ser diferenciados mensurando-se os níveis dos medicamentos.

## OUTROS TUMORES PANCREÁTICOS SECRETORES DE HORMÔNIOS

### *1. Glucagonoma*

Os glucagonomas geralmente são diagnosticados pelo aparecimento de um exantema característico em indivíduos de meia-idade com diabetes melito leve (Quadro 18.10). Em geral, os níveis de glucagon estão aumentados 10 vezes em relação aos valores normais, mas podem estar até 100 vezes mais elevados.

O **eritema migratório necrolítico** começa como um exantema eritematoso na face, abdome, períneo, ou extremidades inferiores. Depois que se desenvolve a enduração, com formação de bolhas centrais, as lesões evoluem para crostas e, então, resolvem, deixando uma área de hiperpigmentação. Essas lesões podem ser conseqüentes à deficiência nutricional, como hipoaminoacidemia, que ocorre por excesso de estimulação da captação hepática de aminoácidos pelo glucagon e de sua utilização como nutriente para a gliconeogênese, e não pelo efeito direto do glucagon sobre a pele. O aparecimento do exantema é uma manifestação tardia da doença.

O diabetes melito, ou a intolerância à glicose, está presente na grande maioria dos pacientes, como resultado do aumento da estimulação da saída hepática de glicose pelos níveis inapropriadamente elevados de glucagon. Secundariamente, os níveis de insulina estão aumentados. O diabetes, portanto, é leve, e não é acompanhado de cetose estimulada pelo glucagon, porque a insulina está presente em quantidade suficiente para suprimir a lipólise, limitando, assim, os substratos potenciais para cetogênese.

A anemia, e uma variedade de sintomas GI inespecíficos, relacionados com a diminuição da motilidade intestinal, também podem acompanhar os glucagonomas.

Embora esses tumores sejam solitários, e seu crescimento lento, eles geralmente são grandes, e, freqüentemente, já têm metástases por ocasião do diagnóstico, tornando difícil a ressecção cirúrgica. A octreotida, um análogo sintético da somatostatina, pode ser usada para melhorar os sintomas, por sua supressão da secreção de glucagon.

### *2. Somatostatinoma*

Os somatostatinomas apresentam-se com uma variedade de sintomas GI em indivíduos com diabetes leve. Contudo, esses tumores extremamente raros são, quase uniformemente, achados incidentais durante operações para colelitíase, ou outras queixas abdominais, porque os sintomas de apresentação tanto são inespecíficos como comuns em uma população adulta. A documentação de níveis elevados de somatostatina confirma o diagnóstico.

Uma **tríade clássica** de sintomas ocorre, freqüentemente, com a secreção excessiva de somatostatina: **diabetes melito**, por causa de sua inibição da secreção de insulina e glucagon; **colelitíase**, por conta de sua inibição da motilidade da vesícula biliar; e **esteatorréia**, causada por sua inibição da função exócrina do pâncreas. Hipocloridria, diarréia e anemia também podem ocorrer.

No diabetes tipo 1 e tipo 2, os efeitos da insuficiência de insulina são agravados pela ocorrência de níveis elevados de glucagon. Em contraste, nos somatostatinomas, tanto a insulina como o glucagon estão suprimidos. Portanto, a hiperglicemia, resultante da deficiência de insulina, é contrabalançada pela ausência de estimulação da saída de glicose hepática pelo glucagon. Embora os níveis baixos de insulina permitam a lipólise, a deficiência de glucagon evita a cetogênese hepática. Portanto, o diabetes associado aos somatostatinomas é leve, e não há tendência a cetose.

Embora a maioria dos somatostatinomas ocorra no pâncreas, um número significativo é encontrado no duodeno, ou no jejuno. Da mesma maneira que os glucagonomas, os somatostatinomas são solitários e volumosos, e, freqüentemente, já produziram metástases quando diagnosticados.

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Jonathan Fuchs, MD, MPH*

### CASO 65

*Um homem morador de rua, de 58 anos de idade, com diabetes tipo 2 de longa duração, tratado com insulina, foi diagnosticado com celulite na extremidade inferior direita. Durante a última semana ele vinha tomando um antibiótico oral que lhe foi prescrito, mas não notou muita melhora. Nos últimos 2 dias, tem se queixado de febre e calafrios intermitentes, náuseas com pouca ingestão oral e eritema se espalhando no sentido proximal por sua perna direita. Na noite da internação, um amigo notou que ele estava bastante confuso e chamou uma ambulância. No serviço de emergência, ele está orientado apenas em relação a seu nome. O paciente está taquipnéico, com respirações profundas, em uma freqüência de 24/min. Tem febre de 38,8°C. Está normotenso, mas sua freqüência cardíaca está elevada, em 112 bpm.*

*Ao exame, este paciente é um homem malcuidado, delirante, com um odor de frutas no hálito. Sua extremidade inferior direita está acentuadamente eritematosa, e extremamente dolorosa à palpação. Os exames bioquímicos do soro revelam uma glicemia de 488 mg/dℓ, potássio de 3,7 mEq/ℓ e sódio de 132 mEq/ℓ. Um teste de fita da urina é fortemente positivo para cetonas.*

Questões

**A.** *Descreva os fatores precipitantes da cetoacidose neste paciente diabético.*

**B.** *Qual é a causa de seu estado mental alterado?*

**C.** *Descreva o padrão respiratório do paciente. Qual é o mecanismo patogênico?*

**D.** *Quais são os tópicos importantes a considerar na reposição de eletrólitos deste paciente?*

### CASO 66

*Um homem de 61 anos de idade mudou-se recentemente para San Francisco, e está reiniciando seu atendimento primário à saúde. Durante um interrogatório sistemático abrangente, relata que nos últimos 3 anos tem tido "ataques de hipoglicemia". Esses períodos curtos de sensação de leveza na cabeça, confusão mental, palpitações e tremores ocorrem, com maior freqüência, à tarde, enquanto está correndo. Seus sintomas são aliviados após ingerir uma bebida própria para a prática esportiva, contendo açúcar. Ele não tem história de diabetes nem de câncer. Seu exame físico nada apresenta de notável, e uma glicemia matinal em jejum, feita na clínica, é de 93 mg/dℓ. Suspeitando de um estado hipoglicêmico induzido por um insulinoma, seu médico solicita um período de jejum para diagnóstico, durante o qual são dosados os níveis de glicose, insulina e peptídio C.*

Questões

**A.** *Descreva a tríade de Whipple no diagnóstico de hipoglicemia.*

**B.** *Que pistas na história do paciente sugerem um insulinoma? Discuta a patogênese.*

**C.** *Como os exames solicitados podem ajudar a identificar a causa da hipoglicemia?*

### CASO 67

*Uma mulher de 52 anos de idade, com uma história de diabetes controlado com dieta há 3 anos, apresenta-se a seu médico de atendimento primário queixando-se de uma erupção persistente por* poison ivy *(hera venenosa) nas pernas, que ela atribuiu a uma possível exposição a essa planta durante uma caminhada recente. Foi por duas vezes a um serviço de atendimento de urgência, e lhe foi prescrito um creme com corticosteróide tópico de alta potência para este exantema eritematoso refratário com formação de bolha no centro. Um interrogatório sistemático revela diarréia e prisão de ventre intermitentes, assim como perda de peso. Seu nível sérico de glucagon foi dosado e está 20 vezes acima do normal.*

Questões

**A.** *Qual é a causa do exantema desta paciente? Qual o mecanismo proposto?*

**B.** *Descreva a patogênese do diabetes proposta para esse distúrbio.*

**C.** *Qual é o prognóstico para sobrevida desta paciente?*

### CASO 68

*Por ocasião de uma colecistectomia laparoscópica eletiva por causa de cálculos na vesícula, em uma mulher de 44 anos de idade, com diabetes melito leve e diarréia crônica, descobre-se que ela tem uma tumoração solitária medindo 3 x 4 cm na superfície do duodeno. Observa-se linfadenopatia no epíplo. A biopsia demonstra um somatostatinoma de alto grau, com metástases para linfonodos.*

Questões

**A.** *Como os pacientes com somatostatinoma são predispostos a colelitíase?*

**B.** *Por que a cetose é uma seqüela improvável no diabetes induzido por somatostatinoma?*

## BIBLIOGRAFIA

### *Diabetes melito*


Anjos S, Polychronakos C: Mechanisms of genetic susceptibility to type I diabetes: Beyond HLA. Mol Genet Metab 2004;81:187.

Bloomgarden ZT: Type 2 diabetes in the young: The evolving epidemic. Diabetes Care 2004;27:998.

Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001;414:813.

Ciulla TA *et al*: Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: Pathophysiology, screening, and novel therapies. Diabetes Care 2003;26:2653.

Cryer PE: Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 2004;350:2272.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:973.

Elbein SC: Perspective: The search for genes for type 2 diabetes in the post-genome era. Endocrinology 2002;143:2012.

Gale EAM: Can we change the course of beta-cell destruction in type 1 diabetes? N Engl J Med 2002;346:1740.

Jeffcoate WJ, Harding KG: Diabetic foot ulcers. Lancet 2003;361:1545.

Kitabchi AE *et al*: Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care 2001;24:131.

Matthaei S *et al*: Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. Endocr Rev 2000;21:585.

Mokdad AH *et al*: Diabetes trends in the US: 1990–1998. Diabetes Care 2000;23:1278.

Nandi A *et al*: Mouse models of insulin resistance. Physiol Rev 2004;84:623.

Obrosova IG: Update on the pathogenesis of diabetic neuropathy. Curr Diab Rep 2003;3:439.

Rossetti L: Perspective: Hexosamines and nutrient sensing. Endocrinology 2000;141:1922.

Sam S, Dunaif A: Polycystic ovary syndrome: Syndrome XX? Trends Endocrinol Metab 2003;14:365.

Shuldiner AR *et al*: Resistin, obesity and insulin resistance—The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. N EnglJ Med 2001;345:1345.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837.

Weedon MN *et al*: Meta-analysis and a large association study confirm a role for calpain-10 variation in type 2 diabetes susceptibility. Am J Human Genet 2003;73:1208.

### *Insulinoma, glucagonoma e somatostatinoma*

Chastain MA: The glucagonoma syndrome: A review of its features and discussion of new perspectives. Am J Med Sci 2001;321:306.

Drucker DJ: Glucagon-like peptides: Regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. Mol Endocrinol 2003;17:161.

Mansour JC, Chen H: Pancreatic endocrine tumors. J Surg Res 2004; 120:139.

# Distúrbios do hipotálamo e da hipófise

# 19

*Tobias Else, MD, Gary D. Hammer, MD, PhD e Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD*

O hipotálamo é a região do cérebro onde as atividades do sistema nervoso autônomo e das glândulas endócrinas, que controlam diretamente vários sistemas do corpo, são integradas com os estímulos provenientes dos outros centros que compõem as emoções e o comportamento. Desse modo, o hipotálamo tem como funções assegurar que (1) o organismo responda adequadamente aos desvios dos vários pontos de ajuste internos (tais como a temperatura, volume, osmolalidade, saciedade e teor de gordura corporal); (2) as respostas a estas variações dos ajustes preestabelecidos incluam a atividade coordenada dos sistemas nervoso e endócrino; e (3) as emoções e o comportamento manifestado sejam apropriados às respostas reflexas desencadeadas para corrigir os desvios dos ajustes internos. A descrição que se segue é sobre a função integrativa do hipotálamo com relação à coordenação das respostas endócrinas e neurológicas centrais.

A perda de volume intravascular por qualquer causa ativa as respostas neurais autonômicas, principalmente por meio do sistema nervoso simpático, para reterem os líquidos e eletrólitos, manterem a pressão arterial através da contração da musculatura lisa dos vasos sanguíneos e preservarem o débito cardíaco pela aceleração da freqüência cardíaca. O efeito dessas respostas neurais imediatas é reforçado pela ativação de vários sistemas hormonais. Em resposta à redução do volume intravascular, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é ativado, e o sódio retido. Além disso, o aumento da osmolaridade provoca sede e resulta na liberação da vasopressina (hormônio antidiurético [ADH]) pelos neurônios hipotalâmicos que terminam no lobo posterior da hipófise (neuroipófise), levando à absorção da água livre pelos rins. Em resumo, o corpo mantém o volume intravascular graças à regulação da reabsorção do sódio pela aldosterona, enquanto controla a osmolaridade pelo aumento da ingestão de líquidos (sede) e retenção da água livre por ação da vasopressina.

As emoções interagem com esses sistemas para coordenar as respostas hormonais e comportamentais apropriadas. O medo e a dor ativam os centros límbico e hipotalâmico, bem como outras estruturas, para coordenar os respectivos comportamentos estereotipados de defesa (luta ou fuga) e recuperação. Essas respostas emocionais às várias situações de estresse (p. ex., ameaça iminente ao corpo; medo) também ativam o sistema nervoso simpático e o eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal (HHSR), que coordena a resposta dos mamíferos ao estresse, preparando o corpo para lutar e fugir, bem como mobilizando as reservas de energia. Qualquer tipo de estresse (p. ex., físico, mental ou metabólico) provoca a secreção do hormônio de liberação da corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo e, em seguida, da corticotrofina (ACTH) pela hipófise e do cortisol pelas supra-renais. Por exemplo, a fome provoca a ativação do eixo HHSR e, por fim, estimula a gliconeogênese mediada pelo cortisol para manter as funções fisiológicas fundamentais.

A hipófise é o parceiro do hipotálamo no componente físico da interface mente-corpo. Antes considerada *glândula-mestre* da regulação dos sistemas neuroendócrinos, hoje a hipófise é entendida como um *gerente médio* que responde aos estímulos provenientes do cérebro (via hipotálamo) e do corpo (por meio das diversas glândulas endócrinas periféricas).

A estrutura básica da função hipotalâmico-hipofisária é o **eixo neuroendócrino**, que engloba uma série de produtos hormonais interativos provenientes de várias regiões do SNC e que chegam ao hipotálamo, ao lobo anterior da hipófise (adenoipófise), aos órgãos endócrinos periféricos terminais e aos tecidos-alvo periféricos. Alguns eixos neuroendócrinos incluem hormônios liberados pelo hipotálamo, que estimulam as células da adenoipófise a secretar outros hormônios na circulação sistêmica. Todos esses hormônios da adenoipófise são levados a alguma glândula endócrina distante para estimular a secreção de outros hormônios que afetam vários tecidos-alvo. Desse modo, os distúrbios do hipotálamo e da hipófise têm conseqüências importantes para os mecanismos fisiopatológicos de grande número de doenças que envolvem vários tecidos e órgãos diferentes.

Este capítulo enfatiza cinco doenças clínicas. As primeiras quatro refletem a diversidade das doenças hipofisárias: adenomas hipofisários, pan-hipopituitarismo, excesso de vasopressina e deficiência de vasopressina. A última — obesidade — é um distúrbio no qual o hipotálamo desempenha um papel crucial e que tem implicações enormes para as doenças que afetam vários outros sistemas do organismo.

## ESTRUTURA E FUNÇÃO NORMAIS DO HIPOTÁLAMO E DA HIPÓFISE

### ANATOMIA, HISTOLOGIA E BIOLOGIA CELULARES

O hipotálamo constitui uma região mal demarcada, localizada na base e nas paredes laterais do terceiro ventrículo e abaixo do sulco hipotalâmico, representando cerca 1% da massa cerebral (Fig. 19.1). Os núcleos hipotalâmicos são formados por agrupamentos de neurônios, cujos corpos celulares estão situados em regiões distintas (Fig. 19.2). A partir desses núcleos, os neurônios hipotalâmicos enviam projeções às outras partes dos sistemas nervosos central e periférico, bem como secretam hormônios que possibilitam o controle hierarquizado de vários processos fisiológicos (Quadro 19.1).

O hipotálamo está ligado à hipófise por um pedúnculo (infundíbulo), formado pelos axônios de alguns neurônios hipotalâmicos com botões terminais que formam a parte posterior

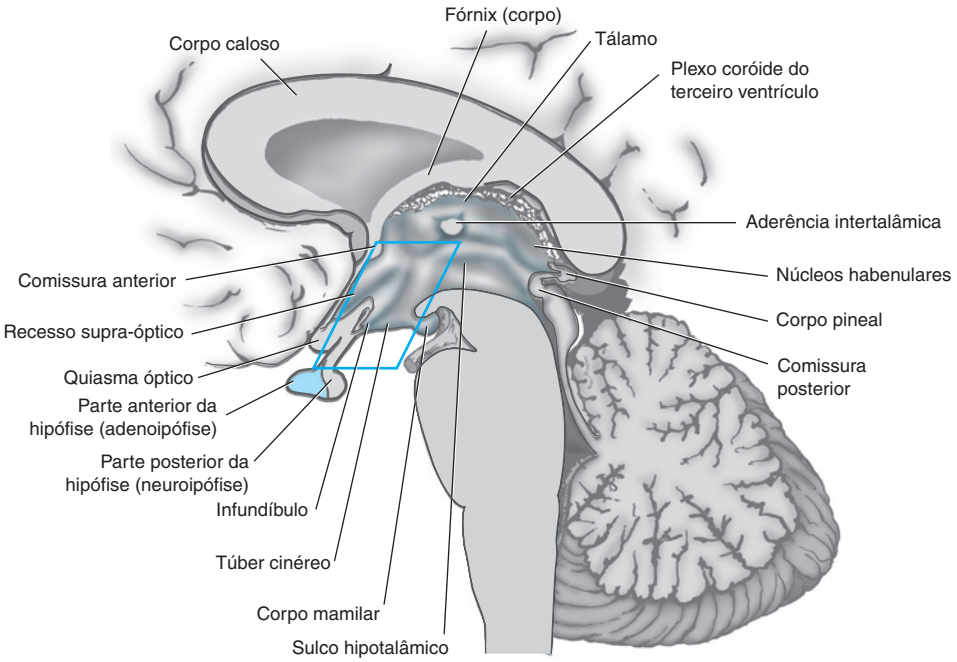



***Fig. 19.1*** **Corte sagital do cérebro que demonstra o diencéfalo.** (Reproduzido, com autorização, de Chusid JG: *Correlative Neuroanatomy and Functional Neurology*, 19ª ed. Publicado originalmente pela Lange Medical Publications. *Copyright* © 1985, McGraw-Hill Companies, Inc.)

da hipófise (Fig. 19.3). Os neurônios da neuroipófise secretam os hormônios peptídicos ocitocina e vasopressina diretamente na circulação sistêmica. Por outro lado, o desenvolvimento da parte anterior da hipófise a partir do ectoderma oral é determinado por um programa estrito de ativação consecutiva de vários fatores de transcrição durante a diferenciação das células hipofisárias (Fig. 19.4). A glândula hipófise está circundada por uma cápsula fibrosa resistente e localizada dentro da sela túrcica óssea. A hipófise é limitada superiormente pelo quiasma óptico e lateralmente pelo seio cavernoso bem como pelas estruturas que o atravessam (artéria carótida interna, III e IV nervos cranianos [NC], bem como as primeira e segunda divisões dos V e VI NC).

Em algumas partes do hipotálamo, os capilares são fenestrados e permitem que os neurônios hipotalâmicos percebam vários estímulos químicos específicos presentes na corrente sanguínea. Esses neurônios sensoriais transmitem informações relacionadas com as alterações dos estímulos (p. ex., variação da osmolalidade) aos outros neurônios hipotalâmicos envolvidos em diversos tipos específicos de atividades secretórias.

***Quadro 19.1*** Funções dos núcleos hipotalâmicos[1]

| Região do hipotálamo | Localização e descrição | Função |
|---|---|---|
| Zona periventricular | Parte mais medial do hipotálamo; adjacente ao terceiro ventrículo | Produção dos fatores de liberação dos hormônios da adenoipófise |
| Núcleos paraventricular e supra-óptico | Zona medial (bem ao lado da zona periventricular) | Produção de ocitocina e vasopressina armazenadas na neuroipófise |
| Núcleo pré-óptico medial; núcleos dorsomedial, ventromedial, pré-mamilar; e núcleos hipotalâmicos anterior e posterior | Zona medial | Controle comportamental da homeostasia |
| Fascículo medial do telencéfalo | Tratos da zona lateral | Conecta as células dos núcleos hipotalâmicos com o tronco cerebral e o telencéfalo |
| Áreas hipotalâmicas anterior e pré-óptica | Terço anterior do hipotálamo | Integração do equilíbrio hidreletrolítico, da termorregulação e das funções não-endócrinas |
| Região tuberal | Terço médio do hipotálamo, um pouco atrás da área anterior; origina o pedículo hipofisário | Contém os núcleos responsáveis pelos mecanismos reguladores endócrinos e autônomos, bem como pela integração das respostas calóricas, metabólicas e reprodutivas |
| Núcleos posteriores, laterais e pré-mamilares | Terço posterior do hipotálamo | Envolvidos na integração da termorregulação e das respostas de emergência |

[1]Reproduzido, com autorização, de Saper CB: Hypothalamus. Em *Neurobiology of Disease*. Pearlman AL, Collins RC (editores). Oxford University Press, 1990.

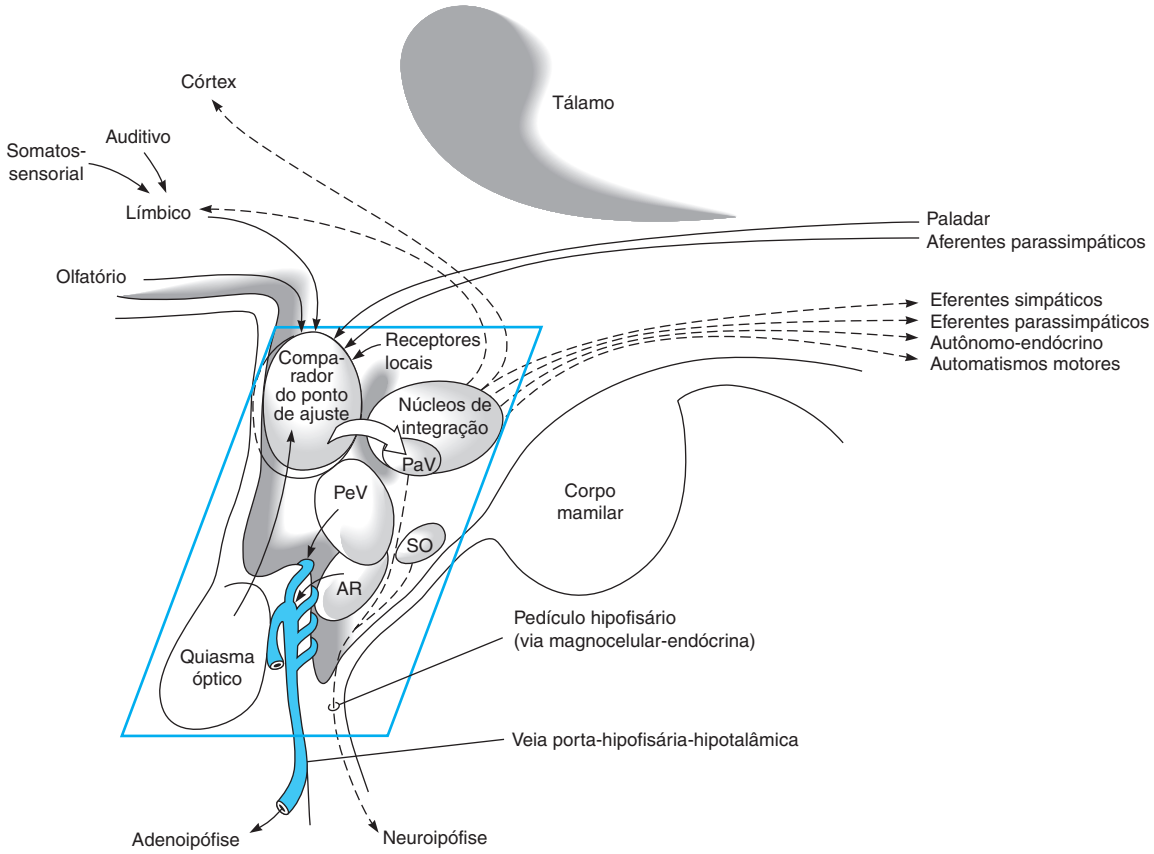



***Fig. 19.2*** **Organização funcional do hipotálamo. AR, núcleo arqueado; PaV, núcleo paraventricular; PeV, núcleo periventricular; SO, núcleo supra-óptico.** (Reproduzido, com autorização, de Saper CB: Hypothalamus. Em *Neurobiology of Disease*. Pearlman AL, Collins RC [editores]. Oxford University Press, 1990.)

Outros neurônios hipotalâmicos secretam hormônios peptídicos em uma rede capilar especializada conhecida como **sistema portal-hipofisário**. O sangue desse sistema capilar flui diretamente da eminência mediana para a adenoipófise, onde se encontram células específicas que possuem receptores para vários hormônios hipotalâmicos. A ligação dos hormônios hipotalâmicos aos seus receptores presentes nas células da adenoipófise estimula a secreção dos hormônios específicos desta parte da glândula. O sistema portal permite que as células da adenoipófise fiquem banhadas por sangue rico em hormônios hipotalâmicos sem a diluição que poderia ocorrer na circulação sistêmica. Essa conexão direta entre o hipotálamo e a hipófise tem conseqüências fisiológicas importantes (ver adiante).

Depois de secretados, os hormônios da adenoipófise são transportados pela corrente sanguínea para todo o corpo e provocam a secreção de outros hormônios pelas glândulas endócrinas específicas. Tais hormônios produzem efeitos nos tecidos-alvo que influenciam o crescimento, a reprodução, o metabolismo e a resposta ao estresse. Além dos seus efeitos nos tecidos-alvo, os hormônios secretados em resposta à estimulação pelos hormônios hipofisários também geram *feedback* e inibem a secreção dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários correspondentes.

Os hormônios da neuroipófise estão envolvidos com um tipo muito diferente de eixo neuroendócrino que faz um *bypass* pelas glândulas endócrinas secundárias e afeta diretamente os tecidos-alvo periféricos.

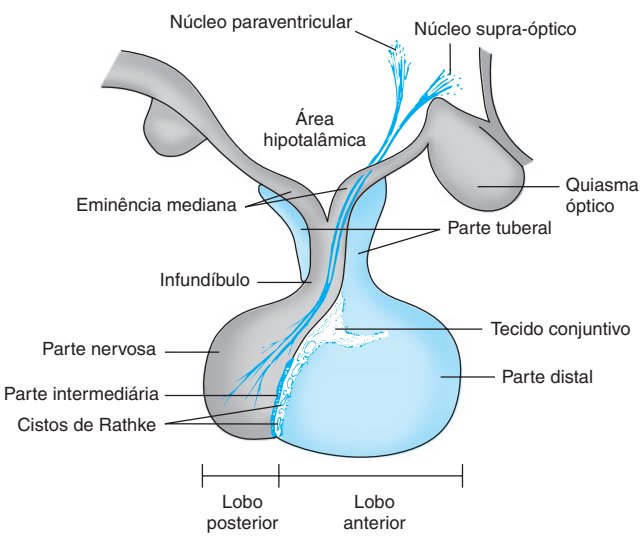



***Fig. 19.3*** **As partes que compõem a hipófise e suas relações com o hipotálamo. A parte tuberal, a parte distal e a parte intermediária, rudimentar nos seres humanos, formam a adenoipófise. O infundíbulo e a parte nervosa constituem a neuroipófise.** (Modificado, redesenhado e reproduzido, com autorização, da *Ciba Collection of Medical Illustrations*, de Frank H. Netter, MD.)

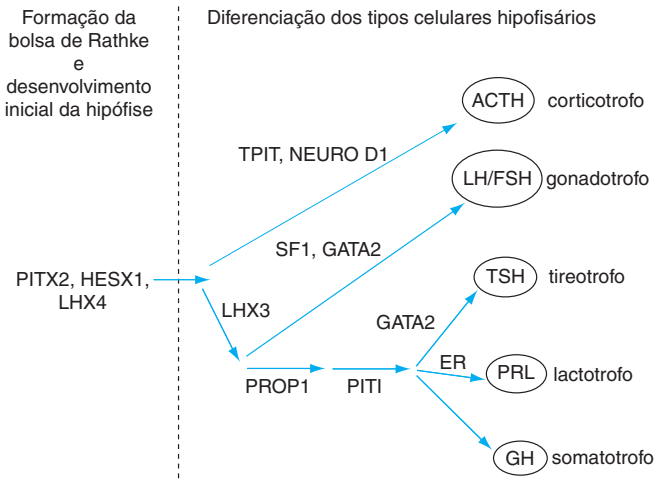



***Fig. 19.4*** Diagrama dos fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento da adenoipófise. Os fatores relacionados a esquerda são responsáveis basicamente pela formação da bolsa de Rathke e pelo desenvolvimento inicial da hipófise. No lado direito, estão relacionados os fatores que induzem à diferenciação dos cinco tipos principais de células hipofisárias. Estudos mostraram que as mutações de alguns dos genes que codificam esses fatores de transcrição causam o hipopituitarismo.

Embora a maioria dos fatores peptídicos secretados pelo hipotálamo provoque a liberação de um hormônio hipofisário, alguns são fatores inibitórios que bloqueiam ou diminuem a secreção de determinados hormônios. Existem cinco tipos principais de células na adenoipófise, cada qual responsável pela produção e secreção de uma das cinco famílias de hormônios:pró-opiomelanocortina e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), tireotrofina (TSH), hormônio do crescimento (GH), prolactina (PRL) e as gonadotrofinas hormônio luteinizante (LH) bem como hormônio foliculoestimulante (FSH) (Quadro 19.2).

Além das suas funções na regulação dos eixos neuroendócrinos, alguns hormônios hipotalâmicos e hipofisários são reguladores importantes das funções imunes e da resposta inflamatória, embora suas ações não estejam esclarecidas por exemplo. Além disso, a secreção dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários pode ser influenciada expressivamente pelas citocinas que regulam a resposta imune.

## AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Qual é o papel do hipotálamo?*
2. *Quais são os eixos neuroendócrinos e como funcionam?*

***Quadro 19.2*** Hormônios hipofisários

| | ACTH | GH | Prolactina | TSH | LH | FSH | Tireoestimulina |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peptídios | Derivado do precursor POMC | Polipeptídio de cadeia simples | Polipeptídio de cadeia simples | a: a1<br>b: TSH-β | a: a1<br>b: LH-β | a: a1<br>b: FSH-β | a: a1<br>b: b5 |
| Receptor | Receptor do ACTH (receptor 2 da melanocortina) | Receptor do GH | Receptor da prolactina | Receptor do TSH | Receptor do LH | Receptor do FSH | Receptor do TSH,? |
| Fonte | Corticotrofos (hipófise) | Somatotrofos (hipófise) | Lactotrofos (hipófise) | Tireotrofos (hipófise) | Gonadotrofos (hipófise) | Gonadotrofos (hipófise) | Tipo celular desconhecido (hipófise) |
| Hormônio de liberação hipotalâmico | CRH, AVP | GHRH (grelina) | TRH | TRH | GnRH | GnRH | ? |
| Fatores de inibição hipotalâmicos | | Somatostatina | Dopamina | Somatostatina, dopamina | | | |
| Órgão-alvo | Glândulas supra-renais | Fígado (produção do IGF-1), tecidos periféricos | Glândula mamária | Tireóide | Ovário (células da teca, da granulosa e do corpo lúteo)/ testículos (células de Sertoli) | Ovário (células da granulosa)/ testículo (células de Leydig) | Desconhecido |
| Função | Estimular a liberação do cortisol | Estimular o crescimento (efeitos diretos e indiretos por meio do IGF-1) | Estimular a lactação | Estimular a liberação dos hormônios tireóideos | Estimular a produção de estrogênio/ testosterona | Regular as funções das células da teca e das células de Sertoli | Desconhecida |

ACTH, corticotrofina; AVP, arginina-vasopressina; CRH, hormônio de liberação da corticotrofina; FSH, hormônio foliculoestimulante; GH, hormônio do crescimento; GnRH, hormônio de liberação do hormônio do crescimento; IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; LH, hormônio luteinizante; POMC, pró-opiomelanocortina; TRH, hormônio de liberação da tireotrofina; TSH, hormônio de estimulação da tireóide.

3. *Quais são as estruturas que circundam a hipófise?*
4. *De onde se originam os neurônios cujos axônios formam a neuroipófise?*

# FISIOLOGIA DO HIPOTÁLAMO E DA HIPÓFISE

## HORMÔNIOS DA ADENOIPÓFISE

### Pró-opiomelanocortina e ACTH

O eixo HHSR é um componente importante do sistema de estresse fisiológico. Várias situações de estresse (p. ex., metabólico, físico ou mental) resultam na ativação do eixo HHSR. O principal regulador hipotalâmico é o peptídio CRH e, em menor grau, também a arginina-vasopressina (AVP), produzidos nos núcleos paraventriculares e supra-ópticos do hipotálamo, sendo liberados no sistema portal-hipofisário. Tais hormônios estimulam a síntese e o transporte intracelular de uma proteína grande conhecida como pró-opiomelanocortina (POMC). Em seguida, essa proteína é processada por proteases (convertases do pró-hormônio) para liberar peptídios menores, como um peptídio de 39 aminoácidos conhecido como ACTH (Fig. 19.5). A maior parte dos outros peptídios derivados da POMC ainda não foi bem descrita quanto às suas atividades fisiológicas.

Embora o ACTH seja o principal hormônio hipofisário que estimula a função endócrina adrenocortical, a parte aminoterminal da POMC (N-POMC) parece desempenhar uma função como promotora do crescimento das supra-renais.

O ACTH liberado na circulação sistêmica estimula a síntese e secreção dos corticosteróides bem como dos androgênios supra-renais. O efeito do ACTH na síntese e liberação dos mineralocorticóides é muito menos marcante, porque são regulados principalmente pelo SRAA.

Esses hormônios esteróides produzem efeitos complexos em vários tecidos para proteger o animal contra o estresse: aumentam a pressão arterial e glicose sanguínea, alteram a capacidade de resposta do sistema imune e assim por diante. Os glicocorticóides também geram *feedback* ao hipotálamo (onde inibem a secreção do CRH) e à hipófise (onde inibem ainda mais a secreção do ACTH). Na ausência desse estresse incomum, há um ritmo diurno regular de secreção do CRH, do ACTH e dos esteróides supra-renais.

Os fatores hipofisários (*i. e.*, N-POMC, ACTH) estão envolvidos na regulação da proliferação das células supra-renais e no crescimento das camadas da supra-renal responsáveis pela secreção dos glicocorticóides e androgênios. Em conseqüência da ativação crônica do eixo HHSR, ocorre a hipertrofia dos órgãos-alvo (córtex supra-renal). Por outro lado, as condições que deprimem o eixo HHSR (p. ex., administração de corticóides exógenos) provocam a atrofia do córtex supra-renal. Em sentido contrário, o tônus global do eixo HHSR tem pouco ou nenhum efeito na proliferação dos tecidos que secretam mineralocorticóides, apesar do fato de que a estimulação aguda do ACTH desencadeia a secreção destes hormônios.

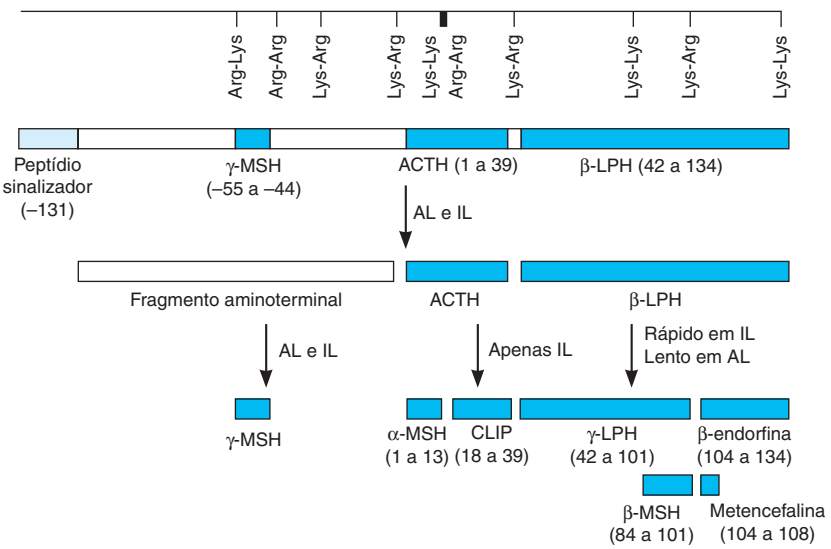



***Fig. 19.5*** Representação esquemática da molécula da pré pró-opiomelanocortina produzida pelas células hipofisárias, pelos neurônios e por outros tecidos. Os números entre parênteses identificam as seqüências dos aminoácidos de cada fragmento polipeptídico. Por conveniência, as seqüências dos aminoácidos estão numeradas a partir da extremidade aminoterminal da corticotrofina (ACTH) e devem ser lidas na direção da porção carboxiterminal da molécula original, enquanto as seqüências dos aminoácidos da outra parte da molécula devem ser lidas para a esquerda até –131, que é o fragmento aminoterminal da molécula original. As localizações do Lys-Arg e de outros pares de aminoácidos básicos também estão indicadas; esses são os locais de clivagem proteolítica que resulta na formação dos fragmentos menores da molécula original. AL, lobo anterior; IL, lobo intermediário. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

## Hormônios glicoprotéicos

O TSH e as gonadotrofinas pertencem à família dos hormônios glicoprotéicos (Quadro 19.2). Os componentes clássicos dessa família de hormônios — TSH e as gonadotrofinas FSH, LH bem como o hormônio gestacional conhecido como gonadotrofina coriônica humana (hCG) – são formados por uma subunidade α-glicoprotéica comum (α-GSU) e uma subunidade β específica (p. ex., TSH-β, LH-β). A subunidade β específica dos hormônios glicoprotéicos é responsável pelas diferenças biológicas de tais hormônios. Outro componente dessa família é a tireoestimulina, que tem a mesma composição das subunidades α e β (α-2, β-5). Mas, a função fisiológica desse hormônio ainda não foi descoberta.

### A. Tireotrofina

A tireotrofina é liberada pelas células específicas da hipófise depois da estimulação pelo hormônio de liberação da tireotrofina (TRH) secretado pelo hipotálamo. A somatostatina é um fator hipotalâmico que regula negativamente a secreção do TSH. Esse último hormônio é transportado pela corrente sanguínea até a glândula tireóide, onde estimula a síntese e secreção dos hormônios tireóideos tiroxina e triiodotironina. Os hormônios tireóideos produzem efeitos em quase todos os tecidos do corpo, mas atuam principalmente nos sistemas cardiovascular, respiratório, esquelético e nervoso central. São essenciais a vários aspectos do desenvolvimento, e sua deficiência durante essa fase da vida produz efeitos (p. ex., retardamento mental grave e estatura baixa) que não se revertem por completo depois da administração dos hormônios tireóideos (Cap. 20).

Além dos seus efeitos nos tecidos-alvo, o hormônio tireóideo gera *feedback* à hipófise e ao hipotálamo para inibir a secreção do TSH e TRH. Além disso, o TSH estimula a proliferação dos tecidos tireóideos e causa bócio quando há estimulação crônica por esse hormônio (ver Cap. 20).

### B. Gonadotrofinas

A função das gonadotrofinas é regular o eixo neuroendócrino do sistema reprodutivo. Desse modo, um fator de liberação proveniente do hipotálamo e conhecido como hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH) estimula a secreção do LH e FSH que promove a esteroidogênese nos ovários e testículos. Além disso, as gonadotrofinas estimulam as funções das células da teca e células de Sertoli, bem como a gametogênese. Os esteróides produzidos pelos ovários (estrogênios) e testículos (testosterona) inibem a produção do GnRH, LH e FSH, além de produzirem efeitos periféricos nos folículos em desenvolvimento dentro do próprio ovário, no útero (controle do ciclo menstrual), no desenvolvimento das mamas, na espermatogênese e em muitos outros tecidos e processos fisiológicos (ver Caps. 22 e 23).

Assim como ocorre com todos os eixos neuroendócrinos, o sistema de *feedback* simples é complicado por outros estímulos aferentes (p. ex., provenientes do SNC) que modificam a capacidade de resposta (Cap. 7). A descoberta de que os peptídios KiSS1-derivados (p. ex., metastina) induzem à liberação do GnRH hipotalâmico por meio da sinalização de um receptor acoplado à proteína G (GPR54) ilustra esse ponto. Um aspecto notável de muitos fatores de liberação hipotalâmicos, mas principalmente do GnRH, é que a secreção é pulsátil e que as alterações da taxa e amplitude da secreção provocam modificações no nível de resposta hipofisária em virtude da hiper-regulação ou hiporregulação dos receptores dos fatores de liberação hipotalâmica encontrados na superfície das células hipofisárias. Além de a secreção do GnRH ser intermitente, o mesmo acontece com a secreção do FSH e LH, que apresentam picos de secreção a cada 60 min. As gonadotrofinas têm um padrão típico de secreção durante o ciclo menstrual, com um pico de LH no meio do ciclo que desencadeia a ovulação.

## Hormônio do crescimento e prolactina

O hormônio do crescimento e a prolactina são polipeptídios de cadeia simples estruturalmente relacionados, embora com espectros de ação diferentes.

### A. Hormônio do Crescimento

O hormônio do crescimento (GH), regulado positivamente pelo hormônio hipotalâmico de liberação do hormônio do crescimento (GHRH) e inibido pela somatostatina, desencadeia os efeitos promotores do crescimento em vários tipos de tecido (Fig. 19.6). O GH tem ações diretas (p. ex., estimulação da proliferação da cartilagem) e indiretas (p. ex., via fator de crescimento semelhante à insulina 1 [IGF-1], um polipeptídio secretado pelo fígado e por outros tecidos) (Fig. 19.7). O IGF-1 produz efeitos semelhantes aos da insulina e estimula o armazenamento de combustível em vários tecidos. O IGF-1 inibe a secreção do GHRH e GH. Assim como ocorre em outros eixos de *feedback* neuroendócrino, o SNC e outros fatores podem influenciar significativamente o eixo regulador simples (Quadro 19.3).

Algumas das ações do GH parecem ter natureza contra-reguladora, porque elevam os níveis sanguíneos da glicose e antagonizam a ação da insulina. Por outro lado, outras ações do GH via IGF-1 são semelhantes às da insulina. Essa aparente

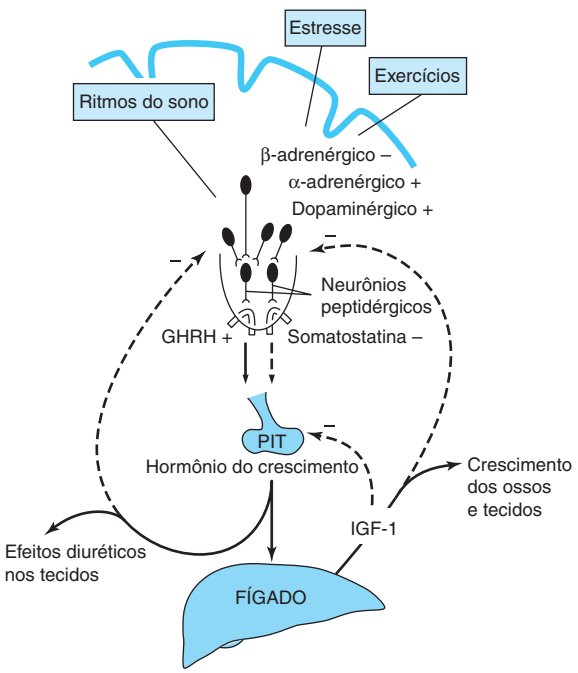



***Fig. 19.6*** **Diagrama esquemático do controle hipotalâmico da secreção do hormônio do crescimento. As setas inibitórias são tracejadas; as setas estimuladoras são contínuas. GHRH, hormônio de liberação do hormônio do crescimento; IGF; fator de crescimento semelhante à insulina.** (Modificado segundo Reichlin S: Neuroendocrinology. Em *Williams Textbook of Endocrinology*, 9ª ed., Wilson JD *et al.* [editores]. Saunders, 1998.)

***Quadro 19.3*** Fatores que influenciam a secreção normal do hormônio do crescimento[1]

| Fator | Estimulação da secreção | Inibição da secreção |
|---|---|---|
| Neurogênicos | Estágios III e IV do sono<br>Estresse (traumático, cirúrgico, inflamatório, psíquico)<br>Agonistas α-adrenérgicos<br>Antagonistas betaadrenérgicos<br>Agonistas da dopamina<br>Agonistas da acetilcolina | Sono REM<br><br>Antagonistas α-adrenérgicos<br>Agonistas betaadrenérgicos<br><br>Antagonistas da acetilcolina |
| Metabólicos | Hipoglicemia<br>Jejum<br>Nível decrescente de ácidos graxos<br>Aminoácidos<br>Diabetes melito descontrolado<br>Uremia<br>Cirrose hepática | Hiperglicemia<br><br>Nível crescente de ácidos graxos<br><br>Obesidade |
| Hormonais | GHRH<br>Nível baixo do fator de crescimento semelhante à insulina<br>Estrogênios<br>Glucagon<br>Arginina-vasopressina | Somatostatina<br>Nível alto do fator de crescimento semelhante à insulina<br>Hipotireoidismo<br>Níveis altos dos glicocorticóides |

GHRH, hormônio de liberação do hormônio do crescimento; REM, movimentos oculares rápidos.
[1]Reproduzido, com autorização, de Thorner MO *et al.*: The anterior pituitary. Em *Williams Textbook of Endocrinology*, 9ª ed., Wilson JD *et al.* (editores). Saunders, 1998.

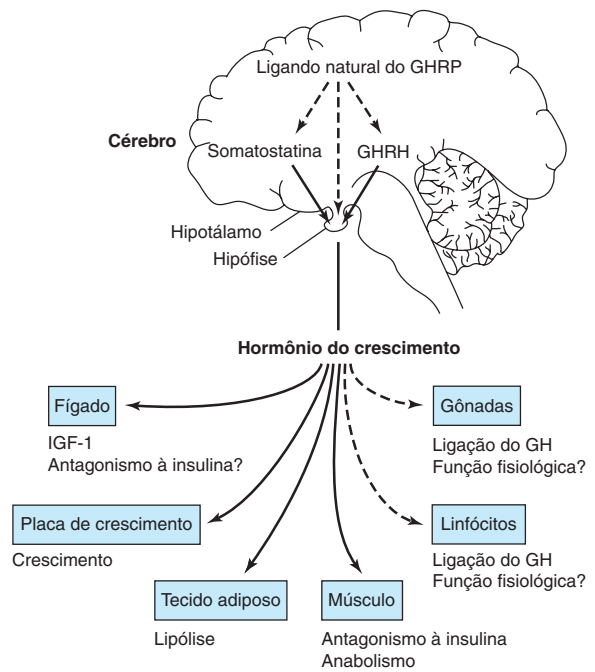



***Fig. 19.7*** Representação esquemática dos vários locais de ação do hormônio do crescimento (GH). GNRH, hormônio de liberação do hormônio do crescimento; GHRP, peptídio de liberação do hormônio do crescimento; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina 1. (Reproduzido, com autorização, de Thorner MO *et al.*: The anterior pituitary. Em *Williams Textbook of Endocrinology*, 9ª ed., Wilson JD *et al.* [editores]. Saunders, 1998.)

contradição faz sentido quando se considera que a estimulação do crescimento requer, primeiramente, a elevação dos níveis sanguíneos dos substratos e, em seguida, sua utilização para a síntese. Conseguir esse último efeito sem o primeiro significaria simplesmente tornar o indivíduo hipoglicêmico sem promover o crescimento a longo prazo.

### B. Prolactina

Nos seres humanos, a principal função da prolactina é estimular o desenvolvimento das mamas e a produção do leite. Esse hormônio é analisado com mais detalhes no Cap. 22. A secreção da prolactina é regulada negativamente pelo neurotransmissor dopamina liberado pelo hipotálamo em vez de por um peptídio. Ou seja, a dopamina atua para inibir em vez de estimular a secreção da prolactina. Os processos patológicos que resultam no isolamento da hipófise do hipotálamo provocam a interrupção da secreção de todos os hormônios com exceção da prolactina (**pan-hipopituitarismo** secundário à falta dos hormônios de liberação hipotalâmicos). Por outro lado, a ausência da dopamina aumenta a secreção da prolactina pelas células específicas da adenoipófise, que então não tem mais a inibição causada pela dopamina.

A prolactina também pode ser um componente regulador importante das funções imunes.

## HORMÔNIOS DA NEUROIPÓFISE

### Vasopressina e ocitocina

Os hormônios peptídicos vasopressina e ocitocina são sintetizados nos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo. Os axônios dos neurônios de tais núcleos formam a neuroipófise, na qual esses hormônios peptídicos são armazenados. Assim, não há necessidade de um conjunto diferente de fatores de liberação hipotalâmicos para desencadear a secreção da vasopressina ou ocitocina.

### A. Vasopressina

Em resposta a um ligeiro aumento da osmolalidade sanguínea, o *osmostato* hipotalâmico responde gerando a sensação subjetiva de sede e, ao mesmo tempo, desencadeando a secreção de vasopressina. Esse hormônio aumenta a quantidade de canais hídricos ativos nas membranas celulares das

células dos ductos coletores renais, possibilitando a conservação da água livre, o que aumenta a concentração da urina. A conservação da água livre e a estimulação da sede têm como resultado final a correção das alterações suaves da osmolalidade sanguínea.

A vasopressina liga-se a no mínimo três tipos de receptores. Um desses tipos de receptores da vasopressina ($V_{1A}$) é encontrado no músculo liso, sendo seu principal efeito causar vasoconstrição. Os receptores $V_{1B}$ estão presentes nos corticotrofos e contribuem para o aumento da secreção do ACTH. A outra classe de receptores ($V_2$) é encontrada nos néfrons distais dos rins, e sua principal ação é mediar os efeitos da vasopressina na osmolalidade. Em virtude de suas ações mediadas pelos receptores $V_2$, a vasopressina também é conhecida como **hormônio antidiurético (ADH)**. A relação entre as forças osmóticas, volume e secreção da vasopressina está ilustrada na Fig. 19.8. Embora a função minuto a minuto da vasopressina seja manter a osmolalidade sanguínea, sua secreção também aumenta com as reduções profundas do volume intravascular, o que ajuda a aldosterona a aumentar o volume intravascular, embora à custa da diminuição da osmolalidade. A contribuição da vasoconstrição periférica e da retenção de água mediadas pelo ADH (na vigência de hipotensão, mesmo que a osmolalidade esteja normal ou reduzida) pode ser entendida como uma forma de ajudar a manter a perfusão apesar dos déficits acentuados do volume intravascular, mesmo que o volume e a composição osmolar do sangue não sejam ideais.

### B. Ocitocina

Assim como a vasopressina, esse peptídio é armazenado nas terminações nervosas dos neurônios hipotalâmicos da neuroipófise. Tal hormônio desempenha funções importantes na contração da musculatura lisa das mamas e do útero, tanto em situações minuto a minuto durante a amamentação quanto na contração do útero durante o trabalho de parto.

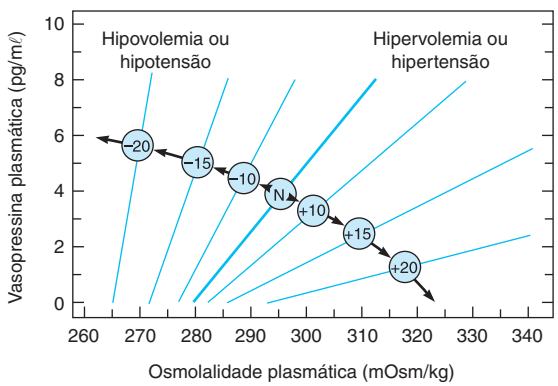



***Fig. 19.8*** Influência do estado hemodinâmico na osmorregulação da vasopressina em indivíduos normais sob outros aspectos. Os números dentro dos círculos representam a alteração percentual do volume ou da pressão; N indica um indivíduo normotenso e normovolêmico. Observe que o estado hemodinâmico afeta tanto a inclinação da curva que relaciona a vasopressina e a osmolalidade plasmáticas quanto o limiar osmótico para a liberação desse hormônio. (Adaptado de Robertson GL, Shelton RL e Athar S: The osmoregulation of vasopressin. Kidney Int 1976;10:25. Adaptado de Rose BD em *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 3ª ed., McGraw-Hill, 1989. Reproduzido, com autorização, da Kidney International.)

## AUTO-AVALIAÇÃO

5. *Quais são as diferenças entre os mecanismos de* feedback *neuroendócrinos da adenoipófise e da neuroipófise?*
6. *Como é possível que dois hormônios polipeptídicos, cujas estruturas completas não têm seqüências em comum, sejam derivados do mesmo precursor?*
7. *Descreva as características diferenciadoras de cada um dos eixos de* feedback *neuroendócrino da hipófise.*
8. *Qual é o significado da hiporregulação dos receptores para o controle hipotalâmico da função hipofisária?*

# FISIOLOGIA DOS EIXOS NEUROENDÓCRINOS

Alguns aspectos da fisiologia dos eixos neuroendócrinos têm implicações importantes na fisiopatologia das doenças.

Primeiramente, os hormônios hipotalâmicos que passam pelo sistema portal-hipofisário têm meia-vidas breves e mostram afinidades relativamente baixas por seus receptores. Em geral, tais propriedades são mais características dos neurotransmissores do sistema nervoso central do que dos hormônios presentes na corrente sanguínea. Alguns desses hormônios e os sistemas receptores com os quais interagem evoluíram de forma a aproveitar-se das características únicas de um eixo neuroendócrino. Por exemplo, no caso do GnRH, sua secreção segue um padrão nitidamente pulsátil; uma taxa e amplitude específicas de secreção dos hormônios hipotalâmicos são cruciais à resposta apropriada dos gonadotrofos que possuem esses receptores. Se a taxa ou amplitude do pulso forem muito baixas, os receptores ficarão hiporregulados.

Em segundo lugar, no caso de alguns dos eixos neuroendócrinos, a determinação de um nível sanguíneo aleatório do hormônio final costuma não ter utilidade clínica. A abordagem mais confiável na avaliação da função do eixo neuroendócrino geralmente é determinar a resposta secretória a um estímulo provocador ou **teste de estimulação**. Desse modo, o aumento apropriado do cortisol sanguíneo 1 h depois da injeção intravenosa do ACTH constitui evidência muito mais convincente de que a glândula supra-renal está normal do que um nível sanguíneo normal desse hormônio em uma amostra obtida aleatoriamente.

Por fim, além de estimular a secreção do hormônio pelo órgão-alvo, a maioria dos hormônios hipofisários produz efeitos tróficos nas células que secretam os hormônios nesse órgão. Por isso, os níveis excessivos dos hormônios hipofisários causam hipertrofia dos órgãos-alvo, enquanto a deficiência de tais hormônios causa atrofia.

# FISIOLOGIA DO CONTROLE DO PESO CORPORAL

Vários mecanismos de controle fisiológico integrados pelo hipotálamo atuam para manter o peso corporal a curto e longo prazos (Fig. 19.9).

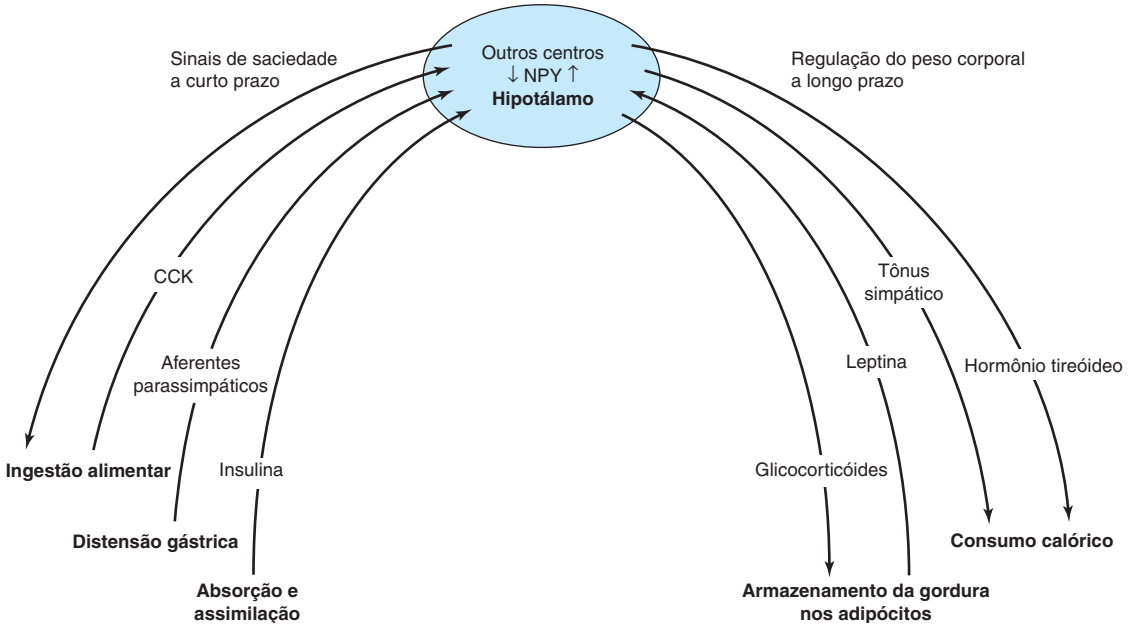



***Fig. 19.9*** Mecanismos de controle fisiológico que regulam o peso corporal. NPY, neuropeptídio Y; CCK, colecistocinina.

Os parâmetros fundamentais da regulação do peso corporal a curto prazo são (1) a quantidade e composição dos alimentos; (2) a absorção e assimilação dos nutrientes; e (3) a saciedade ou sensação de ter ingerido quantidades suficientes de alimentos. A saciedade é uma resposta complexa à ingestão alimentar que possui componentes mecânicos, neurais e hormonais. Desse modo, experimentamos uma sensação de plenitude em resposta à distensão mecânica do estômago, que estimula as vias neurais aferentes que se dirigem ao hipotálamo. Além disso, os hormônios, como a colecistocinina, são secretados em resposta à ingestão e absorção dos alimentos, bem como produzem efeitos diretos no hipotálamo para gerar saciedade.

Ao contrário do controle do peso corporal a curto prazo, a regulação a longo prazo é influenciada em grande parte pelo grau de obesidade. Os adipócitos secretam um hormônio protéico, conhecido como leptina, em quantidades proporcionais aos níveis de triglicerídios que eles armazenam. Desse modo, a longo prazo a ingestão excessiva de calorias com deposição acentuada de gordura desencadeia o aumento da secreção de leptina. Tal hormônio atua nos seus receptores do hipotálamo para alterar o ponto de ajuste no qual a saciedade é gerada, de forma que o indivíduo coma menos e, portanto, assimile menos calorias. Outra resposta à leptina é o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, de forma que mais calorias sejam queimadas. A leptina também pode produzir efeitos fora do cérebro que reforçam os efeitos centrais e, dessa forma, contribuem para a resposta corretiva do organismo ao peso acumulado.

Por outro lado, quando a ingestão calórica não é suficiente para manter o peso corporal, a gordura é mobilizada, a secreção de leptina diminui, e os mecanismos de ajuste do hipotálamo são alterados de forma a favorecer a procura de alimentos, diminuir a atividade neural simpática e, em geral, conservar calorias para anular a tendência de perder peso. Em conseqüência desse mecanismo de *feedback*, consegue-se evitar a redução adicional do peso corporal. É provável que tal sistema tenha evoluído principalmente como mecanismo de defesa contra a inanição, mas ele também funciona para evitar a obesidade.

Ainda não está esclarecido como esses sinais são integrados normalmente no hipotálamo para gerar saciedade a curto prazo e manter o peso corporal normal a longo prazo. Aparentemente, existem duas regiões hipotalâmicas envolvidas: as lesões da região ventromedial causam obesidade, enquanto as lesões do hipotálamo lateral provocam perda de peso. Uma hipótese sugerida, na tentativa de integrar as informações recentes sobre a regulação da homeostasia calórica, propõe respostas diferentes do organismo à elevação ou redução das concentrações da leptina que seriam evidenciadas, respectivamente, por emagrecimento ou acumulação de peso. Desse modo, em resposta à redução dos níveis da leptina, o neuropeptídio Y é secretado pelas células que possuem receptores para a leptina e estão localizadas no núcleo arqueador, no hipotálamo ventromedial. O neuropeptídio Y parece mediar as respostas hipotalâmicas à inanição (ver adiante).

Outro sistema bem descrito, envolvido na regulação da saciedade e ingestão alimentar, é a POMC hipotalâmica. O principal receptor que medeia tal efeito é um subtipo especial dos receptores da melanocortina (MC4-R). Em condições de excesso calórico, os peptídios-POMC derivados do hipotálamo (como o hormônio de estimulação dos melanócitos ou α-MSH) mantêm esses receptores em um estado tônico ativado. Os neurônios hipotalâmicos com POMC são sensíveis à leptina; por essa razão, tais neurônios constituem uma interface entre o referido hormônio e o sistema da POMC. Na medida em que os níveis circulantes da leptina são proporcionais à quantidade total de gordura armazenada, faz sentido que a ativação dos neurônios com POMC provoque a inibição da ingestão alimentar. Nas situações de privação calórica, a ativação tônica do MC4-R é reduzida por dois mecanismos: diminuição dos agonistas (MSH) e, o mais importante, aumento da disponibilidade de antagonistas, ou seja, peptídio relacionado com a agôuti (AGRP). Esses antagonistas hiporregulam não apenas o MSH (estimulado por agonistas) mas também a atividade constitutiva intrínseca do MC4-R. O mecanismo de ação do antagonismo ao MC4-R pelo AGRP foi denominado *agonismo inverso*. Além disso, acredita-se

***Quadro 19.4*** Peptídios que regulam a ingestão alimentar no hipotálamo

| Inibidores | Estimuladores |
|---|---|
| α-MSH (subproduto da POMC) | AGRP |
| Leptina | Grelina |
| CART | Neuropeptídio Y |
| Insulina | MCH |
| Peptídio YY3 a 36 | Orexinas |
| CRH | |
| Colecistocinina (CCK) | |
| Peptídio 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) | |
| Peptídio de liberação da prolactina | |
| Fatores de crescimento I e II semelhantes à insulina | |
| Peptídio relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) | |
| Somatostatina | |
| Neuromedina U | |

que muitos outros neuropeptídios, como a bombesina, insulina e um grupo de peptídios conhecidos como orexinas, produzam efeitos complexos no hipotálamo que afetam a ingestão alimentar, a saciedade, o equilíbrio energético e outros parâmetros relevantes ao controle do peso (Quadro 19.4). As orexinas parecem ser ligandos para os receptores *órfãos* acoplados às proteínas G no cérebro. Hoje, estão sendo realizados estudos para esclarecer como os efeitos desses peptídios são integrados com as ações da leptina e do neuropeptídio Y. Por fim, alguns estudos implicaram diretamente a leptina em outras funções fisiológicas, como a regulação das funções reprodutora e imune, assim como no controle da densidade óssea.

### AUTO-AVALIAÇÃO

9. *Quais são os fatores a curto e longo prazos envolvidos no controle normal do peso corporal?*
10. *Qual é o significado da meia-vida curta, afinidade baixa e circulação restrita da maioria dos hormônios hipotalâmicos?*
11. *Por que os testes de estimulação são particularmente importantes à avaliação da função de um eixo neuroendócrino?*
12. *O que acontece com um órgão-alvo quando o hormônio hipofisário que normalmente desencadeia sua secreção está ausente?*

# FISIOPATOLOGIA DE ALGUMAS DOENÇAS HIPOTALÂMICAS E HIPOFISÁRIAS

Estudos recentes implicaram o hipotálamo ou a hipófise na fisiopatologia de várias doenças complexas com componentes comportamentais expressivos, o que inclui os distúrbios de ansiedade, nos quais as anormalidades do eixo hipotalâmico-hipofisário/hormônio do crescimento parecem ser marcadores patológicos específicos; o alcoolismo, no qual o neuropeptídio Y foi implicado nos modelos desse distúrbio em roedores; e a obesidade, na qual diversos neuropeptídios hipotalâmicos mostram-se alterados e alteram os parâmetros da homeostasia calórica. Na maioria desses distúrbios, ainda não está claro se as alterações das regulações hipotalâmica e endócrina são fatores etiológicos importantes na patogenia ou epifenômenos que refletem a disfunção do sistema nervoso central.

## OBESIDADE

As alterações do peso corporal podem ser causadas por anormalidades de diversas variáveis, tais como (1) quantidade e composição dos alimentos ingeridos; (2) controle central da saciedade; (3) controle hormonal da assimilação ou do armazenamento; e (4) atividade física ou taxa metabólica.

### Apresentação clínica e etiologia

A obesidade pode ser definida como peso corporal excessivo suficiente para aumentar a morbidade e mortalidade globais. Embora a obesidade extrema esteja associada a significativo aumento da mortalidade, os riscos associados à obesidade branda a moderada são menos evidentes. Um indicador da *adiposidade* é o índice de massa corporal (IMC), que corresponde ao peso (em quilogramas) dividido pela altura (em metros quadrados). A variação normal é de 18,5 a 25 kg/m$^2$, e a obesidade clinicamente significativa equivale a um IMC > 30 kg/m$^2$. Com base nesse critério, mais de 20% da população americana são obesos. Os indivíduos com IMC 150% acima do normal têm riscos globais duas vezes maiores de morte prematura, enquanto os indivíduos com aumentos acima de 200% do normal têm riscos dez vezes maior. O Quadro 19.5 relaciona algumas causas importantes de morbidade e mortalidade associadas à obesidade, e a Fig. 19.10 ilustra os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos em sua formação.

### Fisiopatologia

O reconhecimento de que a obesidade desempenha um papel importante na fisiopatologia das doenças baseou-se em estudos epidemiológicos que identificaram a obesidade como fator de risco, embora sem esclarecer o mecanismo responsável por isso.

***Quadro 19.5*** Alguns distúrbios associados à obesidade

| |
|---|
| Hipertensão |
| Diabetes melito |
| Doença arterial coronariana |
| Cálculos da vesícula biliar |
| Morte súbita |
| Miocardiopatia |
| Apnéia do sono |
| Hirsutismo |
| Osteoartrite |
| Gota |
| AVE |
| Câncer (de mama, endométrio, ovário, cérvice, vesícula biliar nas mulheres; próstata, cólon e reto nos homens) |

Conquanto a freqüência esteja aumentando, apenas um número muito pequeno dos casos de distúrbios monogênicos resulta em obesidade humana. Essas síndromes realçam a importância dos sistemas reguladores hipotalâmicos descritos antes, envolvidos no controle do peso corporal. Várias mutações da leptina ou do seu receptor, resultando no efeito insuficiente da leptina no hipotálamo, foram descritas como causa da obesidade dos seres humanos e roedores. O mais importante é que a terapia de reposição com leptina nos casos de deficiência desse hormônio possibilita a normalização completa do peso corporal.

Outras mutações foram descritas no sistema da POMC hipotalâmica. As mutações do MC4-R e do gene da POMC, ou das proteases que processam a POMC, resultando em concentrações baixas do MSH, causam obesidade infantil grave. Compatível com os dados que assinalam a participação do sistema da POMC no controle hipotalâmico do peso corporal, todas as mutações desse sistema causam a redução da sinalização por meio do MC4-R e, desse modo, aumentam a ingestão alimentar. Afora os distúrbios monogênicos mencionados antes, a obesidade parece resultar de múltiplos fatores. Desse modo, a obesidade pode ser causa ou conseqüência de uma doença, dependendo do distúrbio em consideração. Por exemplo, em alguns casos o diabetes melito tipo 2 tem como primeira manifestação clínica o aumento súbito do peso, distúrbio que pode ser difícil de controlar sem perda de peso, refletindo a resistência à insulina no estado de obesidade. Além disso, se for possível perder peso, o diabetes poderá mais uma vez entrar em latência e ser controlado apenas com dieta e exercícios. Em tais casos, a obesidade parece certamente constituir um fator etiológico no desenvolvimento do diabetes melito. Contudo, as injeções de insulina que podem ser necessárias para controlar os sintomas diabéticos desses pacientes acentuam ainda mais o ganho ponderal que desencadeou inicialmente a doença. Tais relações *ovo ou galinha* tornam a fisiopatologia da obesidade particularmente difícil de detalhar. No entanto, avanços importantes foram realizados para desenvolver uma estrutura coerente, na qual a obesidade pode ser entendida como causa e conseqüência das doenças. A seguir, algumas dessas observações são apresentadas.

O número de adipócitos do corpo provavelmente é determinado durante a lactência. Uma hipótese sugere que a obesidade da vida adulta resulte do crescimento dos adipócitos (hipertrofia) em vez do aumento da quantidade destas células

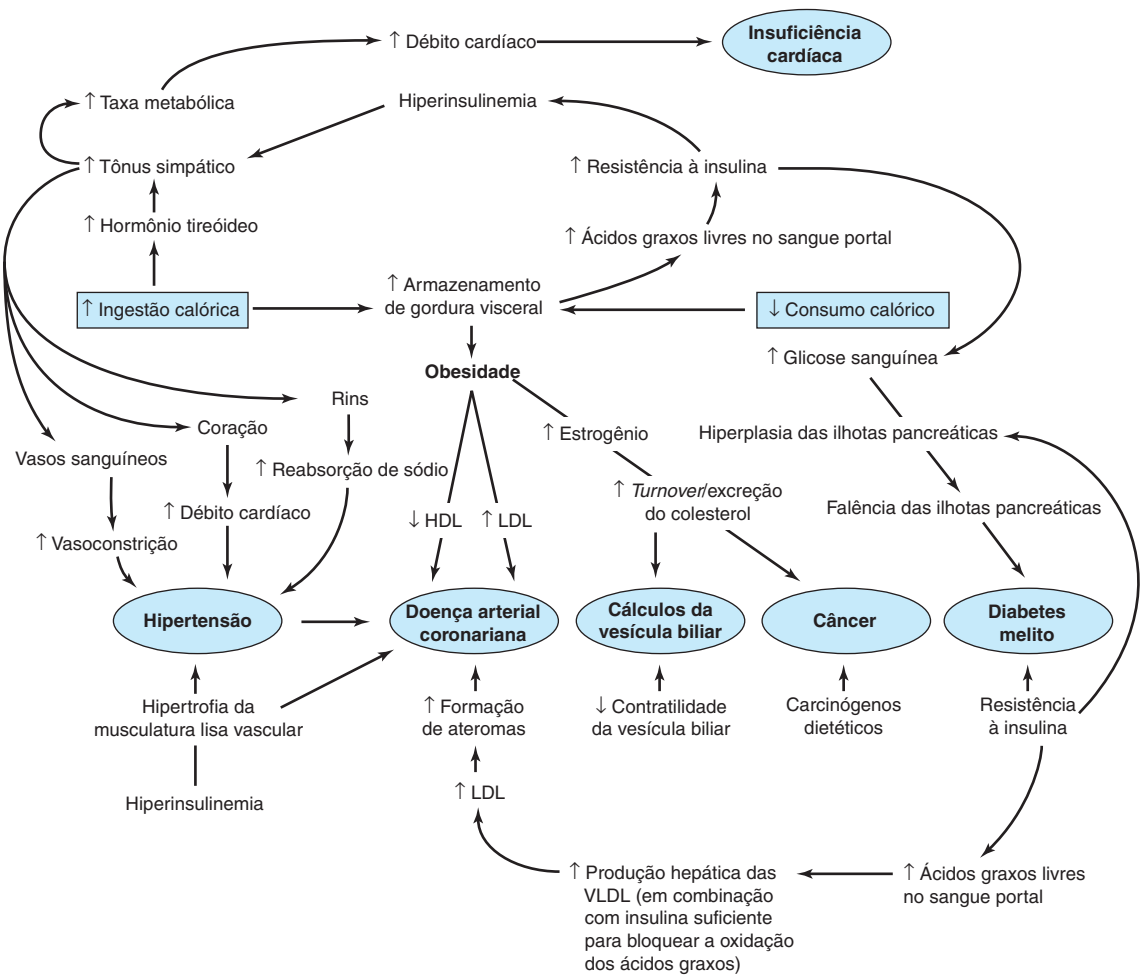



***Fig. 19.10*** Papel da obesidade na fisiopatologia das doenças. Alguns dos mecanismos pelos quais a obesidade contribui para as doenças. As setas curtas indicam alterações do parâmetro indicador, enquanto as setas longas assinalam as conseqüências dessa alteração. Em alguns casos, a evidência é epidemiológica, mas em outros experimental. HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; VLDL, lipoproteínas de densidade muito baixa. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Bray GA: Pathophysiology of obesity. Am J Clin Nutr 1992;55:488S.)

(hiperplasia). A obesidade causada pela hipertrofia dos adipócitos parece ser controlada muito mais facilmente do que a obesidade provocada pela hiperplasia de tais células. É possível que os sinais de *feedback* em resposta ao grau de hipertrofia dos adipócitos sejam importantes para o *lipostato* hipotalâmico.

Hoje, parece ser mais importante *onde* a gordura é depositada do que *quanto* é depositado. Desse modo, a chamada obesidade visceral ou central (gordura omental na distribuição do fluxo sanguíneo que drena para a veia porta) parece ser muito mais importante como fator de risco para a morbidade e mortalidade associadas à obesidade, do que a chamada gordura subcutânea ou periférica (ginecóide, parte inferior do corpo). Aparentemente, a gordura visceral é mais sensível às catecolaminas e menos sensível à insulina, o que a torna um marcador da resistência a esse hormônio. Compatível com tais observações é a constatação de que os indivíduos obesos que realizam atividades físicas vigorosas e cuja obesidade é causada predominantemente pelo consumo calórico alto (p. ex., lutadores de sumô) têm mais gordura subcutânea do que visceral e não mostram aumento significativo da resistência à insulina. Por outro lado, a obesidade associada ao estilo de vida sedentário parece ser predominantemente visceral e está associada a um grau mais acentuado de resistência à insulina nos pacientes com e sem o diagnóstico de diabetes melito. Um dos parâmetros que refletem os diferentes tipos de distribuição da gordura é a relação cintura-quadril, que, de acordo com alguns estudos, está relacionada com a morbidade.

Como foi mencionado, as mutações do gene da leptina também estão associadas à obesidade de alguns seres humanos. Entretanto, na grande maioria dos indivíduos obesos, observam-se níveis excessivamente altos de leptina em vez de concentrações baixas. Desse modo, parece que a forma mais comum da obesidade humana envolve a resistência à leptina em presença de níveis endógenos altos desse hormônio, mais do que a secreção insuficiente de leptina, como é observada nos camundongos *ob/ob*. Um modelo animal que reproduz tal condição é o camundongo obeso *db/db*, no qual há uma anormalidade do receptor da leptina. Vários mecanismos poderiam explicar a resistência à leptina nos diferentes indivíduos, tais como a sinalização reduzida por seu receptor e a diminuição do transporte através da barreira hematencefálica.

Fatores psicológicos também têm uma contribuição importante no desenvolvimento da obesidade. Por exemplo, os indivíduos obesos parecem regular seu desejo de ingerir alimentos com mais dependência dos estímulos externos (p. ex., hora do dia, aspecto atraente dos alimentos) em vez dos sinais endógenos (p. ex., sensação de fome).

Por fim, há grande interesse em desenvolver fármacos que alterem essas vias (p. ex., antagonistas do neuropeptídio Y) de forma a facilitar a perda de peso como tratamento da obesidade.

### AUTO-AVALIAÇÃO

13. *Defina obesidade.*
14. *Quais são as doenças associadas à obesidade?*
15. *Descreva os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a obesidade contribui para doença.*

## ADENOMA HIPOFISÁRIO

O adenoma é um tumor benigno de origem epitelial. Os adenomas hipofisários têm significado especial porque (1) a hipófise está localizada em um espaço confinado com pouquíssima capacidade de acomodar massa em expansão e (2) eles podem originar-se das células que secretam hormônios e causar síndromes de produção hormonal exagerada.

### Apresentação clínica

Os pacientes com adenomas ou outros tumores da hipófise procuram atendimento médico com sinais e sintomas relacionados com massa intracraniana expansiva (cefaléias, diabetes insípido, distúrbios visuais) ou manifestações causadas pelo excesso ou deficiência de um ou mais hormônios hipofisários. A deficiência hormonal é causada pela destruição da hipófise normal pelo adenoma em expansão. O excesso de hormônios ocorre quando o adenoma secreta determinado tipo de hormônio. Os **microadenomas** (< 10 mm de diâmetro) têm mais tendência a acarretar queixas relacionadas com o excesso de hormônios do que com os efeitos compressivos locais, tendo em vista que são pequenos. Por outro lado, independentemente de secretarem hormônios ou não, os **macroadenomas** (> 10 mm de diâmetro) podem comprimir o quiasma óptico acima da sela túrcica ou os seios cavernosos lateralmente.

### Etiologia

Qualquer tipo de célula da hipófise pode sofrer hiperplasia ou originar um tumor. O fato de o paciente com tumor hipofisário apresentar efeitos compressivos ou sintomas atribuíveis aos hormônios hipofisários depende do tamanho, da taxa de crescimento e das características secretórias do tumor. Em geral, o tipo de hormônio secretado pelo tumor reflete o tipo celular do qual o tumor se originou. O **gigantismo** e a **acromegalia** são causados pela secreção excessiva de hormônio do crescimento. A **doença de Cushing** é um estado de excesso de glicocorticóides resultante da secreção exagerada de ACTH. A **galactorréia** ocorre nos pacientes com tumores que secretam prolactina. Os tumores que secretam TSH, LH e FSH são raros.

### Fisiopatologia

A maioria dos adenomas hipofisários tem origem clonal: uma única célula com alterações do controle do crescimento e da regulação por *feedback* origina o adenoma. As evidências do envolvimento de mutações genéticas na etiologia dos adenomas hipofisários baseiam-se na ocorrência de síndromes familiares desses tumores. Hoje se sabe que as mutações de no mínimo três genes diferentes aumentam significativamente a incidência dos tumores hipofisários: *MENIN, CNC* e *GNAS1*. A mutação do gene supressor tumoral *MENIN* é a causa responsável pela síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM-I). Como geralmente se observa com os genes supressores tumorais, a perda da heterozigose resulta na formação dos tumores. Os tumores hipofisários e os do pâncreas, bem como a hiperplasia das glândulas paratireóides são apresentações típicas dos pacientes com NEM-I. A hiperplasia e os microadenomas da hipófise também fazem parte do complexo de Carney (CNC). Um subgrupo desses pacientes tem mutação do gene que codifica uma subunidade da proteinocinase A, resultando na resposta alterada aos fatores reguladores do crescimento. Na síndrome de McCune-Albright, o gene *GNAS1* que codifica uma

subunidade estimuladora da proteína G sofreu mutação e torna o produto protéico constitutivamente ativo. Desse modo, os níveis do monofosfato de adenosina cíclico permanecem cronicamente elevados em tais células, resultando na ativação constitutiva do gene do hormônio e em hiperplasia celular.

Afora essas síndromes raras, a patogenia dos adenomas hipofisários parece ser um processo multisseqüencial semelhante ao das mutações consecutivas conhecidas, necessárias à indução dos carcinomas do intestino grosso. Estudos mostraram que vários fatores conhecidos ou propostos fazem parte da transformação das células hipofisárias (p. ex., GNAS1, PTTG). Os outros fatores que promovem o desenvolvimento dos tumores hipofisários são a instabilidade cromossômica, provavelmente causada pela mutação de um gene desconhecido, que resulta em mutações de outros genes e em aneuploidia; sinalização hipotalâmica anormal; e outros fatores endócrinos e parácrinos (p. ex., estrogênios, fatores do crescimento).

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas atribuídas aos efeitos compressivos estão resumidas na Fig. 19.11. A hemianopsia bitemporal é a anormalidade clássica do campo visual dos pacientes com tumores hipofisários em crescimento (ver Fig. 19.11, painel C), o que ocorre porque as fibras cruzadas do trato óptico, localizadas exatamente acima da hipófise e que inervam a parte da retina responsável pela visão temporal, são comprimidas pelo tumor. Entretanto, na prática são observadas várias anormalidades dos campos visuais que refletem o comportamento imprevisível quanto à direção e amplitude do crescimento tumoral, bem como a variabilidade anatômica. As manifestações clínicas de excesso hormonal são analisadas nas síndromes específicas descritas adiante.

Independentemente de se um tumor hipofisário produz hormônios ou não, o infarto ou uma hemorragia dentro da massa em expansão podem destruir a hipófise normal, o que deixa o paciente sem um ou mais dos hormônios hipofisários. As manifestações clínicas resultantes são analisadas mais adiante, na seção sobre pan-hipopituitarismo.

### A. Prolactinoma

**A hiperprolactinemia** é o distúrbio mais comum da adenoipófise e tem várias causas (Quadro 19.6). A hiperprolactinemia patológica, causada pelos adenomas que secretam prolactina (prolactinomas) ou por outros distúrbios clínicos que aumentam os níveis desse hormônio (p. ex., hipotireoidismo primário ou tratamento com fármacos bloqueadores dos receptores da dopamina), deve ser diferenciada da hiperprolactinemia fisiológica da gravidez e lactação. Os prolactinomas são detectados em cerca de um quarto dos pacientes levados à necropsia e representam cerca de 60% dos tumores hipofisários primários. A maioria dos pacientes não tem sintomas causados pelos microadenomas e morre por outras causas.

Os pacientes com macroadenomas geralmente se apresentam com sintomas atribuídos ao efeito compressivo, enquanto os indivíduos com microadenomas podem ter manifestações clínicas relacionadas com os efeitos hormonais, seja pelas ações diretas da prolactina (galactorréia em 30 a 80% das mulheres e em até 33% dos homens), seja pelo efeito indireto desse hormônio na supressão da função gonadal (pela diminuição da secreção do GnRH e, talvez, pelo bloqueio das ações das gonadotrofinas nos ovários e testículos). A disfunção reprodutiva resultante tem apresentação clínica variável: amenorréia, irregularidades menstruais ou menstruações com infertilidade nas mulheres bem como diminuição da libido e impotência parcial ou total, ou infertilidade nos homens.

A redução da densidade óssea é outra conseqüência comum da hiperprolactinemia resultante do hipogonadismo e talvez seja decorrente dos efeitos diretos pouco compreendidos da prolactina nos ossos.

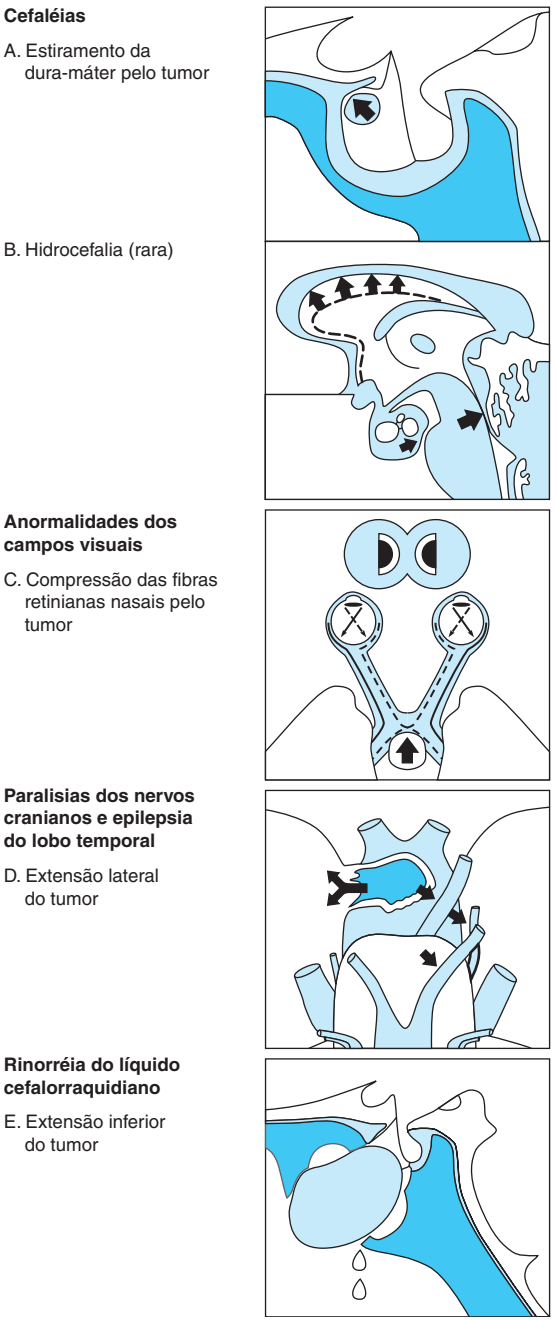



***Fig. 19.11*** Sintomas variados do tumor hipofisário. As cefaléias raramente são causadas por hidrocefalia. Os distúrbios do campo visual, acarretados pelo crescimento do tumor, estão representados esquematicamente pelo perímetro de Goldmann. (De Wass JAH: Hypopituitarism. Em *Clinical Endocrinology*: *An Illustrated Text.* Besser GM *et al.* [autores]. Gower, 1987.)

***Quadro 19.6*** Causas de hiperprolactinemia[1]

- Causas fisiológicas
  - Gestação
  - Lactação
- Doença hipotalâmica
  - Tumor (p. ex., metástases, craniofaringioma, germinoma, cisto, glioma, hamartoma)
  - Doença infiltrativa (p. ex., sarcoidose, tuberculose, histiocitose X, granulomas)
  - Pseudotumor cerebral
  - Irradiação do crânio
- Doença hipofisária
  - Prolactinoma
  - Acromegalia
  - Doença de Cushing
  - Transecção do pedículo hipofisário
  - Síndrome da sela vazia
  - Outros tumores (p. ex., metástases, adenoma não-funcionante, adenoma dos gonadotrofos, meningioma)
  - Germinoma intra-selar
  - Doença infiltrativa (p. ex., sarcoidose, granuloma das células gigantes, tuberculose)
- Fármacos
  - Antagonistas do receptor da dopamina (p. ex., clorpromazina, flufenazina, haloperidol, perfenazina, promazina, domperidona, metoclopramida, sulpirida)
  - Outros fármacos
    - Anti-hipertensivos (p. ex., metildopa, reserpina, verapamil)
    - Estrogênios
    - Opióides
    - Cimetidina
- Hipotireoidismo primário
- Insuficiência renal crônica
- Cirrose
- Neurogênica (p. ex., manipulação das mamas, lesões da parede torácica, lesões da medula espinhal)
- Estresse (p. ex., físico, psicológico)
- Idiopática

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Thorner MO *et al.*: The anterior pituitary. Em *Williams Textbook of Endocrinology*, 9ª ed., Wilson JD *et al.* (editores). Saunders, 1998.

### B. Adenoma Secretor do Hormônio do Crescimento

Os tumores que secretam GH causam a síndrome do **gigantismo** ou da **acromegalia** conforme o seu desenvolvimento ocorra antes ou depois do fechamento das epífises. As manifestações clínicas do gigantismo e da acromegalia estão resumidas no Quadro 19.7 e refletem uma combinação de efeitos hormonais semelhantes aos da insulina (que causam visceromegalia) e efeitos contra-reguladores (que causam intolerância à glicose).

### C. Adenoma Hipofisário Secretor de ACTH (Doença de Cushing)

A causa mais comum da síndrome de Cushing espontânea (Cap. 21) é a secreção excessiva de cortisol secundária à produção exagerada de ACTH por um adenoma hipofisário. Os adenomas que secretam ACTH são oito vezes mais comuns nas mulheres do que nos homens, e suas manifestações clínicas devem ser diferenciadas dos efeitos causados pelo CRH ou ACTH produzidos fora do hipotálamo e da hipófise, respectivamente, bem como dos adenomas e carcinomas supra-renais.

Os sinais e sintomas dos adenomas hipofisários secretores de ACTH são atribuídos aos efeitos compressivos locais semelhantes aos descritos antes para os outros tipos de tumor hipofisário, assim como aos efeitos causados pela produção excessiva de cortisol pelas supra-renais, conforme está descrito no Cap. 21. A **síndrome de Nelson** caracteriza-se pela rápida progressão de um adenoma hipofisário secretor de ACTH, geralmente observada depois da adrenalectomia bilateral realizada para controlar os sintomas do excesso de cortisol. Com o advento da hipofisectomia transesfenoidal e radioterapia, a incidência dessa complicação diminuiu acentuadamente.



### AUTO-AVALIAÇÃO

16. *O que é um adenoma hipofisário?*
17. *O que leva os pacientes com adenomas hipofisários a buscar cuidados médicos?*
18. *Quais são os tipos mais comuns de adenoma hipofisário?*
19. *Como se desenvolve um adenoma hipofisário?*

## HIPOPITUITARISMO

O pan-hipopituitarismo é uma síndrome causada pela perda completa de todos os hormônios secretados pela hipófise. O termo hipopituitarismo refere-se à perda de um ou mais hormônios hipofisários.

### Apresentação clínica

No hipopituitarismo, o complexo sintomático varia conforme a extensão e duração da doença. Em alguns casos, o

***Quadro 19.7*** Anormalidades clínicas e laboratoriais em 57 pacientes com acromegalia[1]

| Anormalidade | % |
|---|---|
| Crescimento recente das extremidades | 100 |
| Artralgias | 72 |
| Sudorese excessiva | 91 |
| Fraqueza | 88 |
| Má oclusão | 68 |
| Apêndices cutâneos novos | 58 |
| Hipertensão (> 150/90) | 37 |
| Síndrome do túnel do carpo | 44 |
| Glicemia em jejum > 110 mg/dℓ | 30 |
| Teste de tolerância à glicose anormal (glicemia > 110 mg/dℓ) | 68 |
| Espessura do coxim gorduroso do calcanhar > 22 mm | 91 |
| Prolactina sérica > 25 µg/ℓ | 16 |
| Fósforo sérico > 4,5 mg/dℓ | 48 |
| Volume da sela túrcica > 1.300 $mm^3$ | 96 |
| $T_4$ sérico < 3 ng/mℓ | 0[2] |
| Testosterona sérica (homens) < 3 ng/mℓ | 23 |
| Cortisol sérico às 8 h < 8 µg/dℓ | 4 |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Clemmons DR *et al.*: Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. N Engl J Med 1979;301:1138.
[2]Onze pacientes estavam fazendo reposição de $T_4$ na época do estudo.

pan-hipopituitarismo tem início súbito (p. ex., causado por infarto ou traumatismo da hipófise). Esses pacientes podem desenvolver rapidamente duas condições potencialmente fatais como conseqüência das perdas do ACTH e da vasopressina. Primeiramente, como o paciente não consegue desenvolver uma resposta ao estresse porque não pode secretar os glicocorticóides liberados pelo ACTH, mesmo um estresse relativamente brando pode ser fatal. Em segundo lugar, o paciente incapaz de manter a ingestão de água não consegue compensar a diurese profusa associada à deficiência de vasopressina (**diabetes insípido**). Por essa razão, entra rapidamente em coma em razão da perda hídrica profunda e das complicações da desidratação e hiperosmolaridade.

Em outros casos, a insuficiência hipofisária tem evolução mais insidiosa (p. ex., por destruição progressiva da hipófise por um tumor não-secretor ou depois da radioterapia da glândula). Em muitos desses casos de pan-hipopituitarismo de desenvolvimento lento, o paciente busca atendimento médico com queixas relacionadas com as funções reprodutivas (amenorréia nas mulheres; infertilidade ou disfunção erétil nos homens) causadas pela deficiência de LH e FSH. Outros pacientes têm queixas inespecíficas (p. ex., letargia ou alterações dos hábitos intestinais), talvez relacionadas com o desenvolvimento gradativo do hipotireoidismo (devido à deficiência de TSH). O pan-hipopituitarismo pode ser revelado apenas quando o paciente apresenta evolução desfavorável durante alguma outra emergência médica não-relacionada, tendo em vista sua incapacidade de desenvolver uma resposta protetora ao estresse, secundária à deficiência de ACTH e de glicocorticóides como conseqüência.

## Etiologia

Em geral, o pan-hipopituitarismo de início súbito é causado pela ruptura traumática do pedúnculo hipofisário, por infarto e hemorragia dentro de um tumor hipofisário, ou pela destruição isquêmica da glândula depois de um episódio de hipotensão sistêmica (p. ex., **síndrome de Sheehan** ou hipopituitarismo puerperal depois de perdas sanguíneas maciças durante o parto). Também existem descritas algumas causas genéticas raras (Quadro 19.8 e Fig. 19.4). O hipopituitarismo de início gradativo é causado mais comumente pela expansão dos tumores hipofisários, ou ocorre como complicação da radioterapia para os tumores cerebrais.

## Fisiopatologia

As anormalidades bioquímicas características do hipopituitarismo são os níveis baixos dos hormônios hipofisários com concentrações baixas dos produtos hormonais finais de um ou mais componentes dos eixos neuroendócrinos que envolvem a hipófise. Por outro lado, a insuficiência dos órgãos terminais causa elevações compensatórias dos níveis dos hormônios hipofisários relevantes.

Outra diferença bioquímica entre a falência primária dos órgãos-alvo e a falência secundária ao hipopituitarismo é que nem todas as funções dos órgãos-alvo são igualmente controladas pela hipófise. No caso do córtex supra-renal, por exemplo, embora a secreção dos mineralocorticóides possa ser estimulada pelo ACTH, não depende dele.

As diferenças bioquímicas entre a falência primária dos órgãos-alvo e a insuficiência hipofisária têm implicações clínicas importantes. Por exemplo, a hiperpigmentação ocorre na insuficiência supra-renal primária porque vários peptídios derivados da POMC (MSH e ACTH) estimulam a pigmentação cutânea por sua ligação ao receptor 1 da melanocortina (MC1-R). Como os níveis dos peptídios derivados da POMC não ficam aumentados na insuficiência hipofisário-hipotalâmica, os pacientes não têm hiperpigmentação. Do mesmo modo, os sintomas da insuficiência supra-renal secundária à doença hipofisária podem ser mais sutis do que nos casos de falência supra-renal primária, porque uma porcentagem expressiva dos mineralocorticóides produzidos fica preservada mesmo na ausência do ACTH (Cap. 21).

Nos casos de traumatismo e transecção do pedículo hipofisário, é notável que o hipopituitarismo em geral e a deficiência de vasopressina em particular podem melhorar com o tempo, à medida que o edema diminui e é restabelecida, até certo ponto, a integridade do pedículo hipofisário com sua conexão ao hipotálamo. Entretanto, em alguns casos, esses sinais e sintomas podem-se agravar com o tempo, à medida que são perdidas as células ou as conexões residuais intactas.

## Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas do hipopituitarismo dependem da extensão e duração das deficiências dos hormônios hipofisários específicos, bem como das condições clínicas gerais do paciente. Desse modo, a deficiência relativa de vasopressina pode ser compensada pelo aumento da ingestão de água; a insuficiência supra-renal pode não ser evidenciada até que o paciente necessite desenvolver uma resposta ao estresse. O hipotireoidismo

***Quadro 19.8*** Causas de hipopituitarismo[1]

**Necrose isquêmica da hipófise**
- Necrose pós-parto (síndrome de Sheehan)
- Traumatismo craniano
- Doença vascular geralmente associada ao diabetes melito

**Neoplasias que afetam a sela túrcica**
- Adenoma não-secretor
- Craniofaringioma
- Cordoma supra-selar
- Histiocitose X (granuloma eosinofílico; doença de Hand-Schüller-Christian)

**Cistos intra-selares**

**Lesões inflamatórias crônicas**
- Tuberculose, sífilis, sarcoidose

**Doenças infiltrativas**
- Amiloidose
- Hemocromatose
- Mucopolissacaridoses

**Mutações genéticas**
- Parte de uma síndrome
  - *PITX2, HESX1, LHX3, LHX4*
- Causando a deficiência de um ou mais hormônios
  - *PROP1, PIT1* (deficiência hormonal hipofisária combinada)
  - *TPIT* (deficiência de ACTH), *DAX1* (hipogonadismo hipogonadotrófico)
  - Genes dos hormônios (p. ex., POMC, TSH-β)
  - Convertases do pró-hormônio (*PC1*)
  - Genes dos receptores dos hormônios de liberação (p. ex., *TRH-R, GNRH-R*)

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3ª ed. Publicado originalmente pela Appleton & Lange. *Copyright* © 1998, McGraw-Hill Companies, Inc.

pode evidenciar-se gradativamente, ao longo de alguns meses, tendo em vista a meia-vida relativamente longa e o reservatório considerável dos hormônios tireóideos disponíveis normalmente na glândula.

As manifestações clínicas do hipopituitarismo constituem síndromes de deficiência dos órgãos-alvo. As mais importantes são a insuficiência supra-renal, hipotireoidismo e diabetes insípido. Outros indícios menos marcantes, embora geralmente mais sugestivos da existência de doença hipofisária, são a amenorréia nas mulheres e infertilidade ou impotência nos homens.

### AUTO-AVALIAÇÃO

**20.** *Quais são as causas mais comuns do pan-hipopituitarismo?*

**21.** *Por que os pacientes com pan-hipopituitarismo buscam atendimento médico?*

**22.** *Como seria possível determinar a necessidade de reposição hormonal para um paciente com pan-hipopituitarismo?*

## DIABETES INSÍPIDO

O diabetes insípido é uma síndrome marcada pela poliúria resultante da incapacidade de concentrar a urina e, por essa razão, de conservar água como conseqüência da supressão da ação da vasopressina.

### Apresentação clínica

A apresentação clínica inicial do diabetes insípido caracteriza-se por sede e poliúria, as quais persistem nas circunstâncias que normalmente resultariam na redução do débito urinário (p. ex., desidratação). Os adultos podem queixar-se de micções freqüentes durante a noite (nictúria), e as crianças podem apresentar enurese noturna. Se o paciente conseguir manter a ingestão de água proporcional às perdas, não haverá qualquer outro sintoma. O volume urinário produzido na ausência absoluta de vasopressina pode chegar a 10 a 20 ℓ/dia. Desse modo, se a capacidade de o paciente manter esse volume de ingestão de líquidos estiver comprometida (p. ex., algum acidente ou processo que provoque o desenvolvimento do diabetes insípido como primeira manifestação), poderá haver desidratação e progressão rápida para o coma.

### Etiologia

O diabetes insípido pode ser causado por (1) doenças do SNC (**diabetes insípido central**) que afetam a síntese ou secreção da vasopressina; (2) doenças renais (**diabetes insípido nefrogênico**) com perda da capacidade de os rins responderem à vasopressina circulante com retenção de água; ou (3) gravidez, provavelmente causada pela aceleração da depuração metabólica da vasopressina. Nos diabetes insípidos central e nefrogênico, a urina é hipotônica. As causas centrais mais comuns são traumatismos cranianos, tumores intracraniano e pós-operatório de cirurgia cerebral. O diabetes insípido nefrogênico pode ser familiar ou causado pela lesão renal secundária a vários fármacos. Síndromes semelhantes ao diabetes insípido podem ser causadas pelo excesso de mineralocorticóides, gravidez e outras causas. O diabetes insípido nefrogênico verdadeiro deve ser diferenciado da diurese osmótica (e, portanto, resistente à vasopressina). Do mesmo modo, a anulação do gradiente osmótico do interstício medular, necessário à concentração da urina, pode ocorrer com diurese prolongada de qualquer etiologia e ser confundida com o diabetes insípido verdadeiro. Nesses dois casos (diurese osmótica e decomposição medular), a urina é hipertônica ou isotônica em vez de hipotônica. Por fim, a polidipsia (ingestão excessiva de água geralmente em virtude de algum distúrbio psiquiátrico) primária extrema resulta na eliminação de volumes apropriadamente altos de urina diluída e níveis plasmáticos baixos de vasopressina, simulando, dessa forma, o diabetes insípido verdadeiro.

### Fisiopatologia

#### A. Diabetes Insípido Central

O diabetes insípido central pode ser irreversível ou transitório, dependendo da história natural do distúrbio subjacente (Quadro 19.9). Apenas cerca de 15% das células hipotalâmicas secretoras de vasopressina precisam ficar preservadas para manter o balanço hídrico em condições normais. A mera destruição da hipófise posterior não provoca perda neuronial suficiente para causar o diabetes insípido irreversível. Diferentemente, a destruição do hipotálamo ou de pelo menos parte do trato supra-óptico-hipofisário também precisa ocorrer.

Uma anormalidade mais comum é a doença transitória que causou lesão aguda com choque e edema dos neurônios (p. ex., pós-infarto ou pós-traumático), resultando na interrupção da secreção de vasopressina; mais tarde, há recuperação da secreção hormonal suficiente para que os sintomas regridam, tendo em vista a recuperação dos neurônios ou a regressão do edema com o restabelecimento da integridade neurovascular hipotalâmico-hipofisária.

#### B. Diabetes Insípido Nefrogênico

O diabetes insípido nefrogênico familiar resulta de uma falha generalizada dos receptores $V_2$ da vasopressina ou do canal hídrico da aquaporina 2 dos ductos coletores renais.

O diabetes insípido nefrogênico induzido por fármacos parece ser causado pela sensibilidade dos receptores da vasopressina ao lítio, flúor e outros sais, o que ocorre em 12 a 30% dos pacientes tratados com esses fármacos. Em geral, o distúrbio reverte com a interrupção da exposição ao fármaco desencadeante (Quadro 19.9).

#### C. Síndromes Semelhantes ao Diabetes Insípido

Existem várias síndromes semelhantes ao diabetes insípido. Por exemplo, o diabetes insípido é uma complicação rara da gravidez e, aparentemente, devido às concentrações plasmáticas excessivas de vasopressinase. Tal enzima decompõe seletivamente a vasopressina e é provável que seja liberada pela placenta. Manifestação clínica característica da referida condição é ser revertida pela administração do análogo da vasopressina conhecido como acetato de desmopressina, resistente à degradação por essa enzima.

***Quadro 19.9*** Causas do diabetes insípido central e do nefrogênico[1]

**Diabetes insípido central**
- Hereditário, familiar (autossômico dominante)
- Adquirido
  - Idiopático
  - Traumático ou pós-cirúrgico
  - Doença neoplásica: craniofaringioma, linfoma, meningioma, carcinoma metastático
  - Distúrbio isquêmico ou hipóxico: síndrome de Sheehan, aneurismas, parada cardiorrespiratória, *bypass* aortocoronariano, choque, morte cerebral
  - Doença granulomatosa: sarcoidose, histiocitose X
  - Infecções: encefalite viral, meningite bacteriana
  - Distúrbio auto-imune

**Diabetes insípido nefrogênico**
- Hereditário, familiar (2 tipos)
- Adquirido
  - Hipopotassemia
  - Hipercalcemia
  - Obstrução pós-renal
  - Fármacos: lítio, demeclociclina, metoxifluorano
  - Traço ou doença falciforme
  - Amiloidose
  - Gravidez

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Reeves BW, Bichet DG, Andreoli TE: The posterior pituitary and water metabolism. Em *Williams Textbook of Endocrinology*, 9ª ed., Wilson JD *et al.* (editores). Saunders, 1998.

## Manifestações clínicas

O diabetes insípido deve ser diferenciado das outras causas de poliúria e hipernatremia (Quadro 19.10). A marca característica do diabetes insípido é a urina diluída mesmo em face da hipernatremia. O teste da urina com uma fita específica para glicose diferencia o diabetes melito. Os distúrbios nos quais a **diurese osmótica** é responsável pela poliúria podem ser diferenciados do diabetes insípido pela osmolalidade urinária normal ou aumentada. A polidipsia primária caracteriza-se pela presença de hiponatremia, enquanto no diabetes insípido o sódio sérico deve estar normal ou aumentado. Na polidipsia primária, a ingestão excessiva e descontrolada de água provoca poliúria, enquanto no diabetes insípido a hipertonicidade estimula a sede.

A diferenciação entre o diabetes insípido central e o nefrogênico depende, finalmente, da determinação da resposta à vasopressina injetada, que provoca significativa redução do volume urinário e aumento da osmolalidade urinária no primeiro caso e pouca ou nenhuma alteração no segundo. No diabetes insípido central, os níveis circulantes da vasopressina encontram-se baixos para determinada osmolalidade plasmática, enquanto no diabetes insípido nefrogênico mostram-se aumentados.

A poliúria do diabetes insípido resulta da incapacidade de reter água nos néfrons distais, tendo em vista a inexistência dos canais de água dependentes da vasopressina. Esses canais estão localizados dentro de vesículas citoplasmáticas nas células dos ductos coletores e, normalmente, encontram-se inseridos na membrana plasmática apical em resposta à estimulação pela vasopressina, possibilitando o aumento da reabsorção da água. Até 13% do volume do filtrado glomerular podem ser recuperados por esse mecanismo.

Nos diabetes insípidos central e nefrogênico, se o paciente não for capaz de manter a ingestão hídrica suficiente para compensar a poliúria, haverá desidratação com hipernatremia secundária. A hipernatremia causa algumas manifestações neurológicas, como obnubilação progressiva (depressão das respostas aos estímulos verbais e físicos), mioclonia, convulsões, déficits focais e coma. Essas anormalidades neurológicas resultam da contração e perda de volume das células em conseqüência das forças osmóticas, sendo, em alguns casos, complicadas por hemorragia intracraniana secundária ao estiramento e ruptura dos pequenos vasos sanguíneos. Com exceção das alterações estruturais, como as que causam hemorragia, as conseqüências neurológicas da hipernatremia são reversíveis depois da correção do distúrbio metabólico subjacente.

A evolução temporal da hipernatremia é uma variável importante ao desenvolvimento dos sintomas neurológicos porque, com o tempo, os neurônios produzem *compostos osmóticos idiogênicos* (*i. e.*, aminoácidos e outros metabólitos que ajudam a aumentar a osmolalidade intracelular em nível plasmático e, dessa forma, reduzem as transferências de líquidos para fora das células cerebrais). Desse modo, quanto mais lentamente se desenvolve a hipernatremia, menores são as chances de ocorrerem complicações neurológicas secundárias aos desvios de líquidos no cérebro ou a uma catástrofe vascular.



## AUTO-AVALIAÇÃO

**23.** *Quais são os indícios sugestivos de diabetes insípido em um paciente recém-atendido?*

**24.** *Como seria possível firmar o diagnóstico definitivo do diabetes insípido?*

**25.** *Quais são as diferenças fisiopatológicas entre o diabetes insípido central e o nefrogênico?*

***Quadro 19.10*** Principais causas de hipernatremia[1]

**Redução do estímulo da sede**
- Coma
- Hipernatremia essencial

**Perdas excessivas de água**
- Renais
  - Diabetes insípido central
  - Diabetes insípido nefrogênico
  - Hipertonicidade medular reduzida
- Extra-renais
  - Transpiração
  - Diarréia osmótica
  - Queimaduras

**Diurese de solutos**
- Glicose
  - Cetoacidose diabética
  - Coma hiperosmolar não-cetótico
- Outros
  - Administração de manitol
  - Administração de glicerol

**Excesso de sódio**
- Administração de NaCl hipertônico
- Administração de $NaHCO_3$ hipertônico

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Reeves BW, Bichet DG, Andreoli TE: The posterior pituitary and water metabolism. Em *Williams Textbook of Endocrinology*, 9ª ed., Wilson JD *et al.* (editores). Saunders, 1998.

## SÍNDROME DA SECREÇÃO INADEQUADA DE VASOPRESSINA (SSIADH)

A síndrome da secreção inadequada do ADH (vasopressina) é uma das várias causas de baixa osmolalidade (Quadro 19.11). A SSIADH é causada pela secreção de vasopressina em níveis excessivos aos que seriam necessários frente à hiperosmolaridade ou depleção do volume intravascular.

### Apresentação clínica

A manifestação clínica fundamental da SSIADH é a hiponatremia sem edema. Dependendo da rapidez de desenvolvimento e gravidade, as conseqüências neurológicas da hiponatremia são a confusão mental, letargia e fraqueza, mioclonia, asterixe, convulsões generalizadas e coma.

### Etiologia

A SSIADH pode ser causada por vários tumores secretores de vasopressina, distúrbios do SNC, doenças pulmonares e fármacos (Quadro 19.12). Por essa razão, é importante salientar que os neurônios hipotalâmicos e a neuroipófise nem sempre são responsáveis pela secreção de vasopressina. Na verdade, o hipotálamo e a hipófise são responsáveis pelos níveis altos de vasopressina em apenas 33% dos pacientes com SSIADH, sendo importante entender que esta síndrome não é necessariamente um distúrbio do eixo hipotalâmico-hipofisário. Vários distúrbios metabólicos podem causar hiponatremia, devendo ser investigados e excluídos, antes de firmar o diagnóstico definitivo da SSIADH. Em especial, a insuficiência supra-renal e o hipotireoidismo comumente estão associados à hiponatremia. Nessas condições, a deficiência de sódio e a depleção subseqüente do volume circulante provocam a secreção de vasopressina. A hiponatremia associada aos distúrbios do SNC é causada pela SSIADH ou depleção salina cerebral (DSC) com liberação aumentada de peptídios natriuréticos (p. ex., PNC, PNA). A principal diferença entre esses dois distúrbios está no volume extracelular total, aumentado na SSIADH e reduzido na DSC.

***Quadro 19.11*** Síndromes de hipotonia[1]

| |
|---|
| **Ingestão excessiva de água** |
| **Excreção reduzida de água** |
| Secreção reduzida de solutos nos segmentos diluidores |
| Inanição |
| Ingestão compulsiva de cerveja |
| Excesso de vasopressina |
| Síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético |
| Secreção de vasopressina induzida por fármacos |
| Excesso de vasopressina com diminuição da secreção de solutos nos segmentos distais |
| Insuficiência cardíaca congestiva |
| Cirrose hepática |
| Síndrome nefrótica |
| Deficiência de cortisol |
| Hipotireoidismo |
| Tratamento com diuréticos |
| Insuficiência renal |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Reeves BW, Bichet DG e Andreoli TE: The posterior pituitary and water metabolism. Em *Williams Textbook of Endocrinology*, 9ª ed., Wilson JD *et al.* (editores). Saunders, 1998.

***Quadro 19.12*** Causas de SSIADH[1]

| |
|---|
| **Tumores** |
| Carcinoma brônquico (principalmente do tipo das células pequenas) |
| Outros carcinomas: duodeno, pâncreas, bexiga, ureter e próstata |
| Leucemia, linfoma |
| Timoma, sarcoma |
| **Distúrbios do SNC** |
| Lesões expansivas: tumores, abscesso, hematoma |
| Infecções: encefalite, meningite |
| Acidente vascular encefálico |
| Atrofia cerebral senil |
| Hidrocefalia |
| Traumatismo |
| *Delirium tremens* |
| Psicose aguda |
| Doenças desmielinizantes e degenerativas |
| Doença inflamatória |
| **Doenças pulmonares** |
| Infecções: tuberculose, pneumonia, abscesso |
| Insuficiência respiratória aguda |
| Ventilação sob pressão positiva |
| **Fármacos** |
| Vasopressina, acetato de desmopressina |
| Clorpropamida |
| Clofibrato |
| Carbamazepina |
| Outros: vincristina, vimblastina, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas |
| **Idiopática** |
| Diagnóstico por exclusão |

[1]Reproduzido, com autorização, de Chauvreau ME: Pathology of posterior pituitary. Em *Pathophysiologic Foundations of Critical Care*. Pinsky MR, Dhainaut JA (editores). Williams & Wilkins, 1993.

### Fisiopatologia

A concentração sérica do sódio (e a osmolaridade como conseqüência) normalmente é determinada pelo equilíbrio entre ingestão hídrica, liberação de solutos renais (um componente necessário à excreção da água) e retenção de água pelos túbulos renais distais mediada pela vasopressina. Os distúrbios em qualquer um desses componentes do balanço normal do sódio, ou nos fatores que o controlam, podem causar hiponatremia, a qual ocorre quando a gravidade do distúrbio suplanta a capacidade de os mecanismos homeostáticos compensarem a disfunção. Desse modo, a simples ingestão excessiva de água geralmente é compensada pela diurese renal. As exceções ocorrem (1) quando a ingestão de água é extrema (acima do volume aproximado de 18 $\ell$ que podem ser excretados diariamente pelos rins), ou (2) quando a liberação dos solutos renais está limitada (p. ex., depleção salina), restringindo a capacidade de os rins excretarem água livre.

Nos estados de depressão da função supra-renal, a perda do sódio renal resultante da falta de aldosterona tem duas conseqüências. O mais importante é que a depleção do volume em conseqüência da perda renal de sódio provoca a secreção de vasopressina; embora o principal estímulo à secreção do ADH seja a elevação da osmolaridade plasmática, a liberação desse hormônio também é estimulada pelo volume intravascular reduzido. Em segundo lugar, a diminuição da liberação dos solutos renais compromete a capacidade de os rins excretarem um excesso de água, quando a ingestão excessiva é maior do que as perdas hídricas extra-renais.

No hipotireoidismo, a excreção dos solutos renais e a função do osmostato ao qual a secreção de vasopressina está ligada parecem ficar alteradas, resultando em hiponatremia.

As verdadeiras causas de hiponatremia, inclusive a SSIADH, também devem ser diferenciadas da chamada **pseudo-hiponatremia**, a qual ocorre em dois grupos de distúrbios (Quadro 19.13). Primeiramente, existem as condições nas quais a infusão de soluções hiperosmolares (p. ex., glicose) atrai a água para fora das células e, dessa forma, dilui o sódio. O aspecto fundamental desses distúrbios é a hiponatremia sem hiposmolalidade. Em segundo lugar, a pseudo-hiponatremia ocorre quando a fração não-aquosa do plasma é maior do que o normal. O sódio mantém-se equilibrado, sendo regulado apenas pela fração aquosa do plasma, e os cálculos da concentração sérica do sódio geralmente são corrigidos pelo volume plasmático total, porque a fração não-aquosa do volume plasmático normalmente é desprezível. Nos distúrbios relativamente raros, nos quais a fração não-aquosa aumenta expressivamente (p. ex., hiperlipidemia grave, mieloma múltiplo e outros distúrbios com concentrações séricas das proteínas ou lipídios acima do normal), a concentração calculada do sódio fica, então, erroneamente baixa.

Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela maioria dos casos da SSIADH não estão bem-esclarecidos. Alguns estudos sugeriram que a estimulação dos barorreceptores pulmonares fique deprimida nos distúrbios pulmonares que causam SSIADH. As lesões do SNC que causam SSIADH parecem interromper as vias neurais que inibem a vasopressina. Independentemente do mecanismo, na maioria dos casos a hiponatremia da SSIADH é limitada em parte pela secreção do peptídio natriurético atrial. Desse modo, o paciente terá hiponatremia grave apenas quando a ingestão de água estiver relativamente aumentada, e a acumulação de edema é rara. O tratamento mais simples é a restrição da ingestão de água livre e, nos casos das lesões do SNC ou dos pulmões, a reversão da doença subjacente.

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da SSIADH são determinadas em parte pela natureza e evolução do distúrbio subjacente (p. ex., doenças do SNC ou dos pulmões), gravidade da hiponatremia e rapidez com que se desenvolve a hiponatremia. Independentemente da causa, a SSIADH pode ter manifestações neurológicas, como confusão, asterixe, mioclonia, convulsões generalizadas e coma, o que é atribuído aos desvios osmóticos dos líquidos e ao edema cerebral resultante, bem como à elevação da pressão intracraniana; o edema cerebral é limitado pela dimensão do crânio. Entre os mecanismos fisiológicos utilizados para atenuar esse edema, encontra-se a depleção dos agentes osmóticos intracelulares, especialmente os íons potássio. Quanto mais rápida for a progressão da hiponatremia, maiores serão as chances de que o paciente desenvolva edema cerebral e hipertensão intracraniana, e de que as complicações neurológicas e a herniação provoquem lesão irreversível. Entretanto, mesmo quando a hiponatremia desenvolve-se lentamente, nos casos extremos (p. ex., sódio sérico < 110 mEq/ℓ) ela pode causar convulsões e alterações do estado mental. A mielinólise pontina central pode ocorrer e causar lesão neurológica irreversível nos pacientes com hiponatremia corrigida com rapidez excessiva.

***Quadro 19.13*** Causas de pseudo-hiponatremia[1]

| |
|---|
| **Aumento da osmolalidade plasmática** |
| Hiperglicemia |
| Administração de manitol |
| Administração de glicerol |
| **Osmolalidade plasmática normal** |
| Hiperproteinemia (p. ex., mieloma múltiplo) |
| Hiperlipidemia |
| Cirurgia da próstata com utilização de solução para irrigação que contém glicina ou sorbitol |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Reeves BW, Bichet DG, Andreoli TE: The posterior pituitary and water metabolism. Em *Williams Textbook of Endocrinology*, 9ª ed., Wilson JD *et al.* (editores). Saunders, 1998.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**26.** *Quais são os distúrbios associados à SSIADH?*

**27.** *Como seria possível diferenciar a SSIADH das outras causas de hiponatremia?*

**28.** *Quais são as conseqüências neurológicas da SSIADH e como podem ser evitadas?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 69

*Uma mulher de 30 anos apresenta-se no setor de emergência depois de bater no lado de um carro estacionado. A paciente refere que não tinha visto o carro, até que houve a colisão. Nega qualquer traumatismo, mas se queixa de cefaléia, que tem ocorrido diariamente nos últimos 3 meses e é semelhante às outras cefaléias que tinha. A paciente descreve a cefaléia como dor pulsátil frontal que piora quando se deita e, ocasionalmente, faz com que acorde durante a noite. Não tem história patológica pregressa significativa, não usa fármacos e nega consumo de álcool, tabaco ou drogas. Durante a revisão dos sistemas, refere irregularidades menstruais, mas nega ter outras queixas. Ao exame, a paciente aparenta estar bem e tem sinais vitais normais. O exame neurológico é marcado por hemianopsia bitemporal. Ao exame das mamas, percebe-se galactorréia, porém sem massas detectáveis. O restante do exame físico é inexpressivo.*

Questões

**A.** *Qual é o diagnóstico provável?*

**B.** *Como essa doença começou?*

**C.** *Quais são os mecanismos patogenéticos da sua hemianopsia bitemporal e das cefaléias?*

**D.** *Quais são as causas das irregularidades menstruais e da galactorréia?*

## CASO 70

*Uma mulher de 31 anos com história pregressa significativa de macroadenoma hipofisário tratado com radioterapia procura a clínica com a queixa de amenorréia. Antes do diagnóstico do adenoma hipofisário, apresentava irregularidade menstrual. Essa irregularidade era persistente com menstruações com duração de cerca de 3 dias, ocorrendo em intervalos de cerca de 1,5 a 2 meses. Entretanto, nos últimos 4 meses, ela não tinha menstruado. A paciente nega atividade sexual. Durante a revisão dos sistemas, refere fadiga progressiva e ganho de 5 kg nos últimos meses.*

*O macroadenoma hipofisário foi tratado com radioterapia há 1 ano. Desde que concluiu o tratamento, ela não tem feito acompanhamento médico porque se mudou e ainda não encontrou um médico. A paciente não usa fármacos. Ao exame, sua pressão arterial é de 100/60 mmHg, e a freqüência cardíaca de 80 bpm. O exame neurológico é normal exceto pelo ligeiro retardo da fase de relaxamento dos seus reflexos tendinosos profundos. No exame do pescoço e cabeça, observa-se que seus cabelos castanhos estão um pouco grossos e quebradiços. O exame do pescoço não detecta bócio ou massas. Os exames dos pulmões, do coração e do abdome são normais. O exame pélvico detecta genitália feminina normal sem massas uterinas ou ovarianas. O teste urinário para gravidez é negativo.*

Questões

**A.** *Qual é a causa provável da amenorréia dessa paciente? Por que você acha isso?*

**B.** *Com base em sua história e em seu exame físico, você suspeitaria de alguma outra deficiência hormonal? Por que você acha isso?*

**C.** *Quais são as outras deficiências hormonais que você pensaria nessa paciente? Por que tais deficiências seriam assintomáticas no momento?*

## CASO 71

*Um homem de 54 anos com história pregressa significativa de doença bipolar procura seu médico com queixa de poliúria. Diz que precisa levantar-se 3 ou 4 vezes por noite para urinar e se queixa de sede freqüente. Nega polifagia, urgência urinária, dificuldade de iniciar a micção e gotejamento pós-miccional. A história patológica pregressa é marcada apenas pela doença bipolar. Refere história prolongada de dificuldade de adesão ao tratamento para essa doença e internações hospitalares freqüentes para tratar mania e depressão, mas tem permanecido estável nos últimos 6 meses com o tratamento com lítio. Nega quaisquer sintomas de mania ou depressão no momento e não utiliza qualquer outro fármaco. A história familiar é significativa para depressão e uso abusivo de drogas, porém inexpressiva sob outros aspectos. O paciente refere história de uso abusivo de várias drogas, porém tem estado "limpo e sóbrio" nos últimos 6 meses.*

*Ao exame, os sinais vitais do paciente encontram-se dentro dos limites normais. O exame da cabeça e do pescoço detecta mucosas ligeiramente ressecadas. O toque retal demonstra que a próstata está normal e não há massas. O restante do exame é inexpressivo. O exame simples da urina detecta urina diluída sem glicose ou outra anormalidade. Os eletrólitos séricos demonstram ligeira elevação do sódio. O médico considera o diagnóstico de diabetes insípido.*

Questões

**A.** *Você suspeitaria de diabetes insípido central ou de nefrogênico? Como seria possível confirmar o diagnóstico?*

**B.** *O lítio causa diabetes insípido?*

**C.** *Quais são as causas da poliúria e sede desse paciente?*

**D.** *O que poderia ocorrer se esse paciente não conseguisse manter a ingestão suficiente de água?*

## CASO 72

*Um homem de 75 anos com carcinoma pulmonar das células pequenas em estágio terminal chega ao setor de emergência com alterações do estado mental. A esposa do paciente, que cuida dele em casa, diz que ele está muito fraco há algum tempo e que precisa de ajuda para realizar todas as atividades da vida diária. Nos últimos dias, tornou-se progressivamente mais letárgico. A esposa tem procurado manter sua hidratação adequada, acordando-o a cada 2 h para beber água. O apetite do paciente é pouco, mas ele ingere voluntariamente cerca de 3 a 4 ℓ por dia. Está usando morfina para a dor e dispnéia.*

*Ao exame, o paciente é um homem branco caquético com ligeira dificuldade respiratória. Encontra-se letárgico, mas pode ser despertado e mostra-se orientado apenas para reconhecer pessoas. Os sinais vitais revelam temperatura de 38° C, pressão arterial de 110/60 mmHg, freqüência cardíaca de 88 bpm, freqüência respiratória de 18/min e saturação de oxigênio de 96% com 3 ℓ de oxigênio. No exame da cabeça e do pescoço, as pupilas medem 3 mm de diâmetro e são reativas, as escleras mostram-se anictéricas e as conjuntivas coradas. As mucosas encontram-se úmidas, e o pescoço está livre. O murmúrio vesicular mostra-se reduzido no campo pulmonar ínferoposterior esquerdo e há estertores na metade superior. O exame cardíaco revela ritmo cardíaco regular sem sopros, galope ou atrito. O abdome é inexpressivo e não há massas. As extremidades não têm edema, cianose ou baqueteamento dos dedos. O exame neurológico detecta apenas reflexos de Babinski bilaterais e asterixe. Os exames laboratoriais indicam sódio sérico de 118 mg/dℓ.*

Questões

**A.** *Quais são os distúrbios associados à SSIADH? Quais estão presentes nesse paciente?*

**B.** *Qual mecanismo fisiopatológico causa a SSIADH?*

**C.** *Quais são as causas da letargia, confusão e asterixe desse paciente?*

**D.** *Como você corrigiria a hiponatremia dele?*

# BIBLIOGRAFIA


## Geral

Greenspan FS, Gardner DG (editors): *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004.

## Obesidade

Adan RAH, Kas MJH: Inverse agonism gains weight. Trends Endocrinol 2003;24:315.

Bates SH, Myers Jr MG: The role of leptin receptor in signaling in feeding and neuroendocrine function. Trends Endocrinol 2003;14:447.

Howarth NC *et al*: Dietary fiber and weight regulation. Nutr Rev 2001;59:129.

O'Rahilly S *et al*: Human obesity—Lessons from monogenetic disorders. Endocrinology 2003;144:3757.

Smith SR *et al*: Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. Metabolism 2001;50:425.

## Adenoma hipofisário

Arafah BM, Nasrallah MP: Pituitary tumors: Pathophysiology, clinical manifestations and management. Endocr Relat Cancer 2001;8:287.

Melmed S: Mechanisms for pituitary tumorigenesis: The plastic pituitary. J Clin Invest 2003;112:1603.

Schlechte JA: Prolactinoma. N Engl J Med 2003;349:2035.

## Hipopituitarismo

Cohen LE, Radovick S: Molecular basis of combined pituitary hormone deficiency. Endocr Rev 2002;23:431.

Lamberts SW *et al*: Pituitary insufficiency. Lancet 1998;352:127.

Savage JJ *et al*: Transcriptional control during mammalian anterior pituitary development. Gene 2003;319:1.

## Diabetes insípido

Maghnie M: Diabetes insipidus. Horm Res 2003;59(suppl 1):42.

Morello JP, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus. Ann Rev Physiol 2001;63:607.

## Síndrome da secreção inadequada de ADH

Adrogue HJ, Madias NE: Hyponatremia. N Engl J Med 2000;342:1581.

Baylis PH: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Int J Biochem Cell Biol 2003;35:1495.

# Doenças da tireóide

20

*Douglas C. Bauer, MD e Stephen J. McPhee, MD*

A glândula tireóide sintetiza os hormônios **tiroxina ($T_4$)** e a **triiodotironina ($T_3$)**, aminoácidos contendo iodo que regulam a taxa metabólica do corpo. Os níveis adequados dos hormônios tireoidianos são necessários nos lactentes para o desenvolvimento normal do SNC, nas crianças para o crescimento e maturação esqueléticos normais, e nos adultos, para o funcionamento normal dos sistemas de órgãos múltiplos. A disfunção da tireóide é um dos distúrbios endócrinos mais comumente encontrados na prática clínica. Embora, níveis anormalmente altos ou baixos de hormônios tireoidianos possam ser tolerados por longos períodos de tempo, habitualmente ocorrem os sinais e sintomas da disfunção tireoidiana.

## ESTRUTURA E FUNÇÃO NORMAIS

### ANATOMIA

A glândula tireóide normal é uma glândula firme, marrom-avermelhada e lisa, consistindo em dois lóbulos laterais e em um istmo central conectante (Fig. 20.1). Um lóbulo piramidal de tamanho variável pode se estender para cima, a partir do istmo. O peso normal da tireóide varia de 30 a 40 g. Ela é circundada por uma cápsula fibrosa aderente da qual múltiplas projeções fibrosas se estendem profundamente para o interior de sua estrutura, dividindo-a em vários pequenos lóbulos. A tireóide é altamente vascularizada e apresenta um dos maiores índices de fluxo sanguíneo por grama de tecido, comparado com qualquer outro órgão.

### HISTOLOGIA

Histologicamente, a glândula tireóide consiste em vários ácinos intimamente agrupados, chamados **folículos**, cada qual circundado por capilares e pelo estroma. Cada folículo é aproximadamente esférico, revestido por uma única camada de células epiteliais cuboidais e preenchido com **colóide**, um material proteináceo composto principalmente pela **tireoglobulina** e pelos hormônios tireoidianos estocados. Quando a glândula está inativa, os folículos são grandes, as células de revestimento são planas, e o colóide é abundante. Quando a glândula está ativa, os folículos são pequenos, as células de revestimento são cuboidais ou colunares, o colóide é escasso, e suas margens são recortadas, formando uma **"lacuna de reabsorção"** (Fig. 20.2). Dispersos entre os folículos encontram-se as **células parafoliculares (células C)**, que secretam a **calcitonina**, um hormônio que inibe a reabsorção do osso e diminui o nível de cálcio no plasma (ver Cap. 17).

A ultra-estrutura de uma célula folicular epitelial é representada na Fig. 20.3. As células variam na aparência, de acordo com o nível de atividade da glândula. As células foliculares repousam sobre uma lâmina basal. O núcleo é redondo e localizado centralmente. O citoplasma contém mitocôndrias, retículo endoplasmático granular e ribossomos. O ápice tem um discreto complexo de Golgi, pequenos grânulos secretores contendo tireoglobulina, e abundantes lisossomos e fagossomos. No ápice, a membrana celular exibe dobras, formando microvilosidades.

### FISIOLOGIA

#### Formação e secreção dos hormônios tireoidianos

##### A. $T_4$, $T_3$ e Tireoglobulina

As células tireoidianas foliculares têm três funções: (1) coletar e transportar o iodo para o colóide; (2) sintetizar a **tireoglobulina**, uma glicoproteína com 660.000-Da, composta por duas subunidades e contendo vários resíduos de tirosina, e secretá-la no interior do colóide; e (3) liberar os hormônios tireoidianos a partir da tireoglobulina e secretá-los no interior da circulação. As estruturas dos dois hormônios tireoidianos $T_3$ e $T_4$, são apresentadas na Fig. 20.4. O $T_3$ e o $T_4$ são sintetizados no interior do colóide pela iodinização e condensação das moléculas de tirosina mantidas juntas na tireoglobulina.

##### B. Captação e Metabolismo do Iodo

Para a síntese normal dos hormônios tireoidianos, um adulto necessita da ingesta diária de no mínimo 150 μg de iodo. Nos Estados Unidos, a média de ingesta é de aproximadamente 500 μg/dia. O iodo ingerido na comida é primeiro convertido em **iodeto**, que é absorvido e captado pela tireóide. As células foliculares transportam o iodeto da circulação para o colóide ("captação do iodo" ou "bomba de iodo"). O transportador é uma proteína da membrana celular com 65-kDa. Esse transporte de iodeto é um exemplo de transporte ativo secundário dependente da $Na^+$-$K^+$ adenosina trifosfatase (ATPase) como energia; ele é estimulado pelo **hormônio estimulante da tireóide** (**TSH**, **tireotrofina**). No nível normal de síntese do hormônio tireoidiano, cerca de 120 μg/dia de iodeto entram na tireóide. Aproximadamente 80 μg/dia são secretados em $T_3$ e $T_4$, e o restante se difunde para o interior do líquido extracelular e são excretados na urina.

##### C. Síntese e Secreção do Hormônio Tireoidiano

Os hormônios tireoidianos são sintetizados no colóide, próximo à membrana celular apical das células foliculares. Catalisado pela enzima peroxidase da tireóide, no interior da célula tireoidiana o iodeto é oxidado para o iodo. O iodo entra no colóide e é rapidamente ligado na posição 3 (Fig. 20.4) para as moléculas de tirosina ligadas à tireoglobulina, formando a **monoiodotirosina**

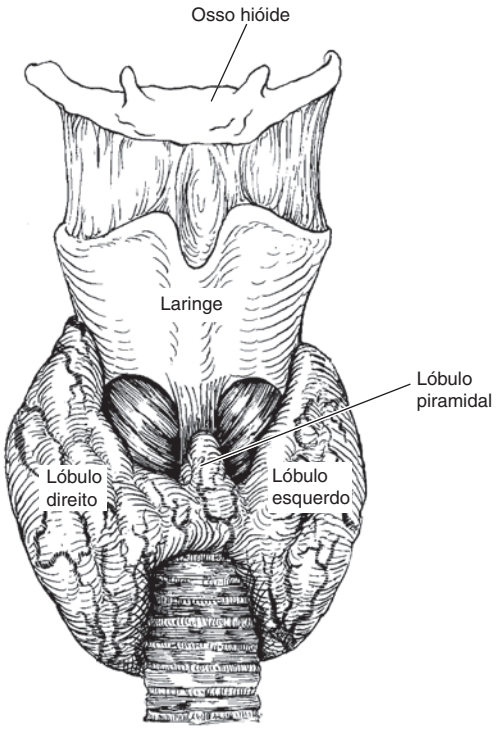



***Fig. 20.1*** A tireóide humana. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

**(MIT)**. A MIT é então iodinizada na posição 5, formando a **diiodotirosina (DIT)**. Então, duas moléculas de DIT se condensam em um processo oxidativo ("reação de acoplamento") para formar uma molécula de **tiroxina ($T_4$)**. Alguma quantidade de $T_3$ é provavelmente formada dentro da glândula tireóide pela condensação da MIT com a DIT. Também é formada uma pequena quantidade de $T_3$ reverso ($T_3r$). A Fig. 20.4 mostra as estruturas da MIT, DIT, $T_4$, $T_3$ e $T_3$ reverso. Na tireóide normal, a distribuição média dos compostos iodados é de 23% de MIT, 33% de DIT, 35% de $T_4$, 7% de $T_3$ e 2% de $T_3$ reverso.

A tireóide secreta cerca de 80 μg (103 nmol) de $T_4$ e 4 μg (7 nmol) de $T_3$ por dia. As dobras da membrana celular apical (lamelipodia) cercam pedaços do colóide e os trazem para o interior do citoplasma por endocitose, formando os **endossomos**. Esse processo é acelerado pelo TSH. Os endossomos se fundem com os lisossomos contendo proteases que quebram as ligações peptídicas entre os resíduos iodados e a tireoglobulina, liberando o $T_4$, $T_3$, DIT e MIT para o interior do citoplasma. Então, os $T_4$ e $T_3$ livres cruzam a membrana celular e entram nos capilares adjacentes. A MIT e a DIT são enzimaticamente degradadas dentro da célula pela tireóide deiodose (iodotirosina desalogenase) para o iodo e tirosina, que são reutilizados na síntese do colóide.

## D. Transporte e Metabolismo do Hormônio Tireoidiano

O nível plasmático normal do $T_4$ é de aproximadamente 8 μg/dℓ (103 nmol/ℓ) (variação: 5 a 12 μg/dℓ ou 65 a 156 nmol/ℓ), e o nível plasmático normal do $T_3$ é de

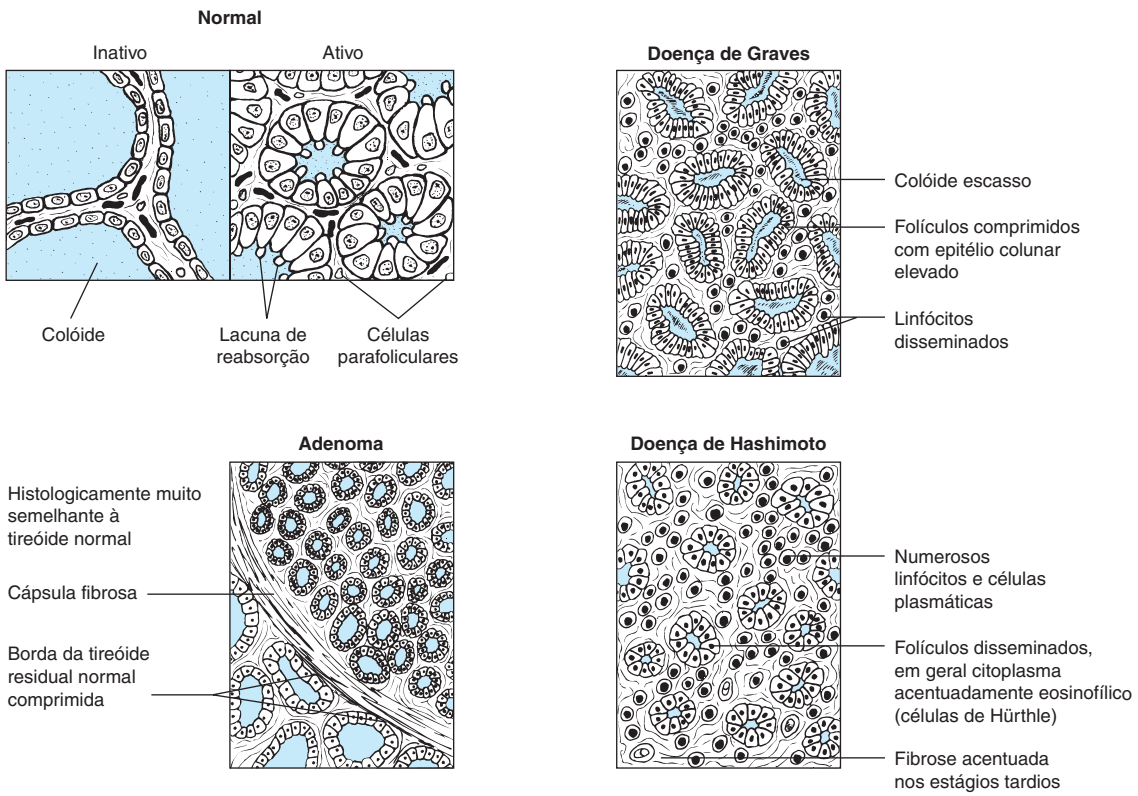



***Fig. 20.2*** Histologia da tireóide normal e anormal. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005; Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. *Copyright* © The McGraw-Hill Companies, Inc.; Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7ª ed., McGraw-Hill, 2004.)

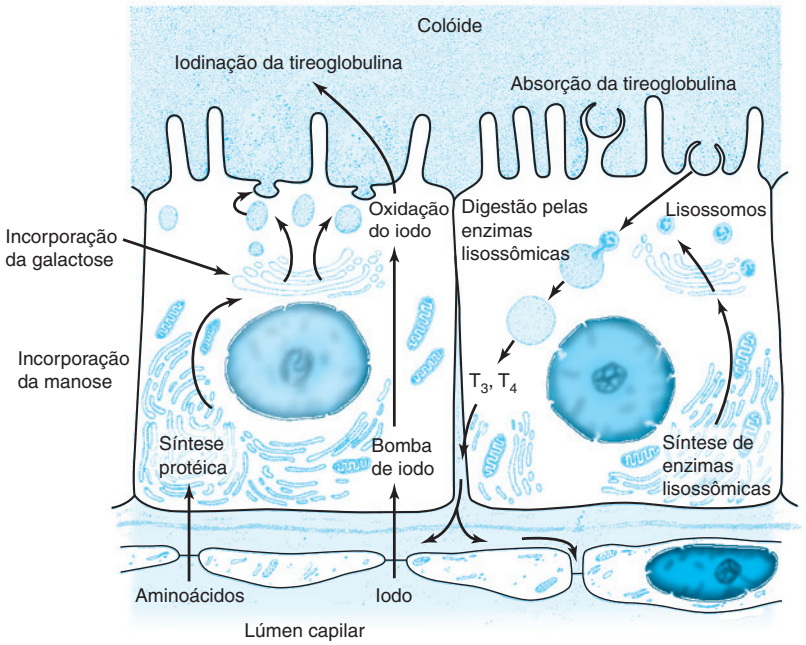



***Fig. 20.3*** Ultra-estrutura (esquemática) da célula tireoidiana. Os processos de síntese e iodinação da tireoglobulina são apresentados à esquerda e sua reabsorção e digestão à direita. (Reproduzido, com autorização, de Junqueira LC, Carneiro J, Kelley R: *Basic Histology*, 9ª ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. *Copyright* © 1998 The McGraw-Hill Companies, Inc.)

aproximadamente 0,15 μg/dℓ (2,3 nmol/ℓ) (variação: 0,08 a 0,22 μg/dℓ ou 1,2 a 3,3 nmol/ℓ). Ambos os hormônios são ligados às proteínas plasmáticas, incluindo a albumina, a **transtiretina** (anteriormente chamada de pré-albumina ligante da tiroxina [PALT]), e a **globulina ligante da tiroxina (GLT)**. As proteínas ligantes do hormônio tireoidiano servem principalmente para transportar o $T_4$ e o $T_3$ no soro e para facilitar a distribuição uniforme dos hormônios para o interior dos tecidos.

Fisiologicamente, são o $T_4$ e o $T_3$ livres (não-ligados) no plasma que são ativados e inibem a secreção hipofisária do TSH. O $T_4$ e o $T_3$ livres estão em equilíbrio com as proteínas ligantes dos hormônios no plasma e nos tecidos e circulam em concentrações muito mais baixas. A captação tecidual dos hormônios livres é proporcional às suas concentrações no plasma.

Quase todo $T_4$ (99,98%) em circulação está ligado à globulina ligante da tiroxina (GLT) e a outras proteínas plasmáticas, de modo que o nível de $T_4$ é de aproximadamente 2 ng/dℓ. A meia-vida biológica do $T_4$ é longa (entre 6 a 7 dias). Um pouco menos do $T_3$ (99,8%), está ligado às proteínas. Portanto, em comparação com o $T_4$, o $T_3$ age mais rapidamente, e apresenta uma meia-vida menor (cerca de 30 h). Ele é também de três a cinco vezes mais potente em termos molares.

O $T_4$ e o $T_3$ são metabolizados no fígado, nos rins e em diversos outros tecidos pela deiodinização e pela conjugação com os **ácidos glicurônicos**. Normalmente, 33% do $T_4$ circulante é convertido em $T_3$ pela 5′-deiodinização e 45% são convertidos para a **triiodotironina reversa ($T_3$r)**, metabolicamente inativa, através da 5-deiodinização. Cerca de 87% do $T_3$ circulante deriva da conversão periférica de $T_4$ em $T_3$ e apenas 13% da secreção tireoidiana. Tanto o $T_4$ como o $T_3$ são conjugados para glicuronídios no fígado e excretados para o interior da bile. Na passagem pelo intestino, os conjugados são hidrolisados, e pequenas quantidades de $T_4$ e $T_3$ são reabsorvidas (circulação êntero-hepática). O restante é excretado pelas fezes.

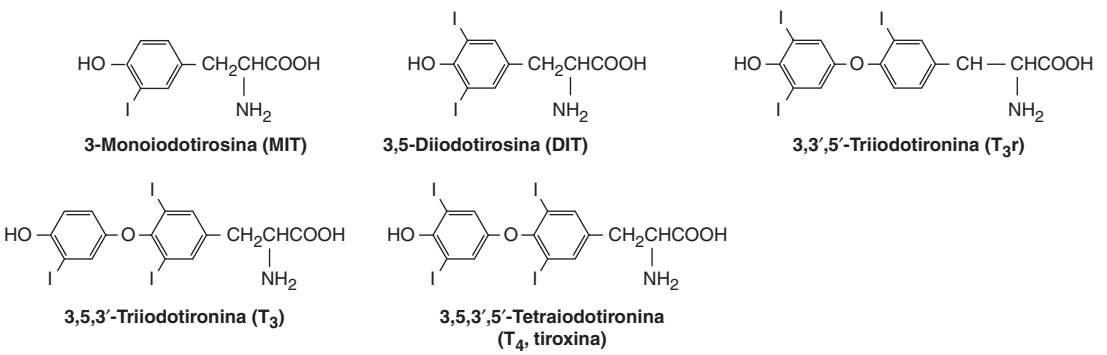



***Fig. 20.4*** MIT, DIT, $T_3$, $T_4$, e $T_3$r.

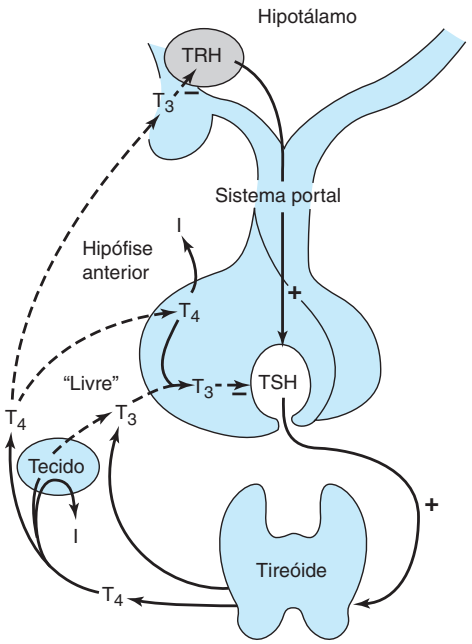



***Fig. 20.5*** Eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano. $T_4$, tiroxina; $T_3$, triiodotironina; TRH, hormônio liberador da tireotrofina; TSH, hormônio estimulador da tireóide. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7ª ed., McGraw-Hill, 2004.)

## Regulação da secreção tireoidiana

A secreção do hormônio tireoidiano é estimulada pelo **hormônio estimulante da tireóide (TSH, tireotrofina)**, produzido pela hipófise. A secreção do TSH hipofisário é, na verdade, estimulado pelo **hormônio liberador da tireotrofina (TRH)**, um tripeptídio secretado pelo hipotálamo que também aumenta a atividade biológica do TSH, através da alteração de sua glicosilação.

O TSH é uma glicoproteína com duas subunidades, contendo 211 aminoácidos. A subunidade α é idêntica àquelas dos hormônios foliculoestimulantes (FSH), do hormônio luteinizante (LH), e da gonadotrofina coriônica placentária humana (GCh). A subunidade β confere as propriedades ligantes específicas e a atividade biológica do TSH. O gene que codifica a subunidade α está localizado no cromossomo 6, e o gene para a subunidade β está localizado no cromossomo 1.

O TSH tem uma meia-vida biológica de aproximadamente 60 min. A média do nível plasmático do TSH é de 2 mU/ℓ (variação normal: 0,4 a 4,8 mU/ℓ). Quando os indivíduos com auto-anticorpos, bócio, ou histórico familiar de doença tireoidiana são excluídos, o limite superior é algo menor, entre 2,5 a 3,0 mU/ℓ. Ainda que, o fenômeno não seja clinicamente importante, a secreção normal da TSH exibe um modelo circadiano, elevando-se à tarde e à noite, atingindo seu pico após a meia-noite, e declinando durante o dia.

O $T_4$ e o $T_3$ livres circulantes inibem a secreção do TSH pela hipófise, tanto diretamente, como indiretamente, através da regulação da biossíntese do TRH no hipotálamo. A secreção de TSH é inibida pelo estresse, possivelmente através da inibição da secreção do TRH pelos glicocorticóides. Nos lactentes, a secreção de TSH é aumentada pelo frio e inibida pelo calor, o que não ocorre nos adultos. A dopamina e a somatostatina também inibem a secreção hipofisária do TSH. Em animais, existe uma forma hipófise-específica do receptor do hormônio tireoidiano que pode ser seletivamente regulado por esse hormônio. A Fig. 20.5 ilustra o eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano e seus vários fatores estimulantes e inibitórios.

Quando o TSH é secretado ou administrado, ele se liga a um **receptor de TSH** específico (**TSH-R**) na membrana celular da tireóide, ativando a cascata da ligação do GTP ($G_s$) da proteína adenililciclase da adenosina cíclica monofosfato (cAMP). O aumento no cAMP intracelular intermedeia elevações imediatas na captação e no transporte do iodeto, a iodinização da tireoglobulina, e a síntese de iodotirosinas $T_3$ e $T_4$. Dentro de poucas horas, ocorre um aumento do mRNA da tireoglobulina e da peroxidase tireoidiana, o aumento da atividade lisossômica, o aumento da secreção de tireoglobulina para o interior do colóide, o aumento da endocitose do colóide, e o aumento da secreção de $T_3$ e $T_4$ a partir da glândula. O receptor do TSH também é expresso nos linfócitos e outros tecidos, incluindo a hipófise, o timo, os rins, os testículos, o cérebro, os adipócitos e os fibroblastos.

A ligação do TSH ao receptor do TSH também estimula a fosfolipase C da membrana, que leva à hipertrofia da célula tireoidiana. Com a estimulação crônica pelo TSH, a glândula inteira se hipertrofia, aumenta sua vascularização e se torna um **bócio**.

O receptor do TSH foi clonado. É uma glicoproteína de cadeia simples, composta por 744 aminoácidos. Acredita-se que duas seqüências específicas de aminoácidos representem os diferentes locais de ligação para o TSH e para o **anticorpo estimulante do TSH-R (TSH-R [estim] Ac)** encontrado na doença de Graves (ver adiante).

A quantidade de hormônio tireoidiano necessária para manter normal a função dos sistemas orgânicos em indivíduos tireoidectomizados é definida como a quantidade necessária para manter o TSH plasmático dentro da variação normal (0,4 a 4,8 mU/ℓ). Aproximadamente 80% da levotiroxina administrada oralmente é absorvida a partir do trato GI, e 100 a 125 μg/dia habitualmente mantém um TSH plasmático normal em indivíduos de estatura mediana.

## Mecanismo de ação dos hormônios tireoidianos

Os hormônios tireoidianos entram nas células tanto por difusão passiva, como pelo transporte específico através da membrana celular e do citoplasma. Dentro do citoplasma, a maior parte do $T_4$ é convertida em $T_3$. O receptor nuclear para o $T_3$ foi clonado e se descobriu ser semelhante aos receptores nucleares para os glicocorticóides, os mineralocorticóides, os estrogênios, as progestinas, a vitamina $D_3$, e o ácido retinóico. Por motivos que não são claros, existem nos tecidos humanos pelo menos dois diferentes receptores de $T_3$, codificados por genes diferentes. Os dois receptores do hormônio tireoidiano humano (RTh) biologicamente ativos são chamados de RTh-α1 e RTh-β1. O gene para a forma alfa está localizado no cromossomo 17 e para a forma beta no cromossomo 3. As duas formas diferentes de receptores podem ajudar a explicar tanto as variações normais no grau de resposta ao hormônio tireoidiano nos vários órgãos, como as anormalidades teciduais seletivas encontradas em várias síndromes de resistência tireoidiana. Por exemplo, o cérebro contém principalmente os receptores α, o fígado contém principalmente os receptores β, e o coração contém ambos. Mutações de pontos do gene *RTh-β1* resultam em receptores anormais do $T_3$ e na síndrome da **resistência generalizada ao hormônio tireoidiano (síndrome de Refetoff)**.

Quando o complexo receptor $T_3$ se liga ao DNA, ele aumenta a expressão de genes específicos, com a indução de RNA mensageiros. Uma ampla variedade de enzimas precisa ser produzida para ser responsável pelos vários efeitos dos hormônios tireoidianos sobre a função celular.

## Efeitos dos hormônios tireoidianos

Os efeitos dos hormônios tireoidianos nos vários órgãos estão resumidos no Quadro 20.1. Esses hormônios aumentam a atividade da $Na^+$-$K^+$ ATPase ligada à membrana, aumenta a produção de calor e estimula o consumo de oxigênio (calorigênese). Os hormônios tireoidianos também afetam o crescimento e a maturação dos tecidos, ajuda a regular o metabolismo lipídico, aumenta a contratilidade do coração através da estimulação da expressão da proteína miosina, e aumenta a absorção intestinal de carboidratos.

Os efeitos do $T_4$, do $T_3$, das catecolaminas, da epinefrina e norepinefrina estão intimamente inter-relacionados. Tanto aumentam a taxa metabólica, como estimulam o sistema nervoso e o coração. Em humanos, os efeitos da transcrição do $T_3$ incluem o aumento da produção de receptores betaadrenérgicos; em animais, a incubação das células tireoidianas, em um meio contendo o TSH, aumenta o número de receptores $\alpha_1$-adrenérgicos, possivelmente pela indução de sua biossíntese.

***Quadro 20.1*** Efeitos fisiológicos dos hormônios tireoidianos

| Tecido-alvo | Efeito | Mecanismo |
|---|---|---|
| Coração | Cronotrópico | Aumento do número e afinidade dos receptores betaadrenérgicos |
| | Inotrópico | Aumento das respostas às catecolaminas circulantes<br>Aumento da proporção da cadeia pesada da alfa-miosina (com maior atividade da ATPase) |
| Tecido adiposo | Catabólico | Estimulação da lipólise |
| Músculo | Catabólico | Aumento da quebra protéica |
| Osso | Promoção do desenvolvimento e metabólico | Promoção do crescimento e desenvolvimento esqueléticos normais; remodelação óssea acelerada |
| Sistema nervoso | Promoção do desenvolvimento | Promoção do desenvolvimento normal do cérebro |
| Intestino | Metabólico | Aumento da taxa de absorção dos carboidratos |
| Lipoproteína | Metabólico | Estímulo à formação de receptores LDL |
| Outros | Calorigênico | Estímulo ao consumo de oxigênio pelos tecidos metabolicamente ativos (exceções: cérebro adulto, testículos, útero, linfonodos, baço, hipófise anterior)<br>Aumento da taxa metabólica |

ATPase, adenosina trifosfatase; LDL, lipoproteína de baixa densidade

### AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Descreva um folículo da tireóide e suas alterações com a glândula em atividade e inativa.*
2. *Quais formas de hormônio tireoidiano a glândula tireóide secreta? Quais são as proporções normais das diferentes formas? Quais são as potências relativas de cada hormônio?*
3. *A que está ligado o hormônio tireoidiano durante o seu transporte pelo plasma?*
4. *Como são regulados os níveis do hormônio tireoidiano?*
5. *Qual é o mecanismo de ação do hormônio tireoidiano?*
6. *Quais são os efeitos específicos mais proeminentes do hormônio tireoidiano sobre os órgãos e sistemas?*

# VISÃO GERAL DA DOENÇA TIREOIDIANA

Os sinais e sintomas da doença tireoidiana em humanos são conseqüências previsíveis dos efeitos fisiológicos do hormônio tireoidiano, previamente discutidos. O clínico habitualmente encontra pacientes com um dos cinco tipos de disfunção tireoidiana: (1) **hipertireoidismo** (tireotoxicose), causada por um excesso de hormônios tireoidianos; (2) **hipotireoidismo** (mixedema), causado por uma deficiência de hormônios tireoidianos; (3) **bócio**, um crescimento difuso da glândula tireóide, causado pela elevação prolongada do TSH; (4) **nódulo tireoidiano**, um aumento localizado de uma parte da glândula, causado por uma neoplasia benigna ou maligna; e (5) **testes anormais da função tireoidiana** em um paciente clinicamente eutireoidiano.

Alguns testes laboratoriais são úteis na avaliação inicial dos pacientes suspeitos de ter disfunção tireoidiana. O primeiro é a medição do TSH por um ensaio sensível (habitualmente definido por um limite mínimo de detecção de 0,1 mU/ℓ ou inferior). O TSH está abaixo do normal no hipertireoidismo e acima do normal no hipotireoidismo (exceto em raros casos de doenças hipofisária ou hipotalâmica). O segundo teste laboratorial útil é a medição da tiroxina não ligada a proteínas. Atualmente, a maioria dos laboratórios clínicos é capaz de medir precisamente a tiroxina livre ($T_4L$) diretamente. Embora raramente utilizado hoje, uma estimativa da tiroxina não ligada a proteína é oferecida pelo índice de tiroxina livre (I $T_4L$), que é o produto da tiroxina plasmática total ($T_4T$) vezes a captação do $T_4$ resin ($CT_4$ R) (*i. e.*, I $T_4L = T_4T \times CT_4$ R). Freqüentemente, o $T_4T$ por si só reflete o estado funcional das proteínas ligantes do hormônio tireoidiano. O $CT_4$ R é um indicador da globulina ligante da tireóide e serve para corrigir as alterações na concentração da proteína de ligação. De outra forma, alguns laboratórios medem a captação do $T_3$ resin ($CT_3$ R).

Embora os níveis de $T_3$ livre e total possam ser mensurados, eles têm uma meia-vida curta e são tecnicamente ensaios difíceis. Na maioria das circunstâncias, os níveis de $T_3$ circulante se correlacionam de forma mais fraca com o hiper ou com o hipotireoidismo clínicos.

Vários tipos de auto-anticorpos tireoidianos são detectados em pacientes com disfunção tireoidiana, incluindo: (1) **anticorpo da peroxidase tireoidiana (POT Ac)**, anteriormente chamado de anticorpo antimicrossomal; (2) **anticorpo da tireoglobulina (Tg Ac)**; e (3) **anticorpo do receptor do TSH**, tanto **estimulante (TSH-R [estim] Ac)** como **bloqueador (TSH-R [bloq] Ac)**. Os anticorpos da tireoglobulina e da peroxidase tireoidiana são comumente encontrados no hipotireoidismo resultante da tireoidite de Hashimoto e, ocasionalmente, no hipertireoidismo na doença de Graves (ver adiante). O TSH-R [estim] Ac está presente em indivíduos com hipertireoidismo causado pela doença de Graves. A detecção do TSH-R [bloq] Ac no soro materno é um pré-diagnóstico do hipotireoidismo congênito em recém-nascidos de mães com doença tireoidiana auto-imune.

Outros procedimentos como imagens minuciosas da tireóide e o teste da liberação do hormônio pela tireotrofina (TRH) serão discutidos adiante.

## FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS TIREOIDIANAS SELECIONADAS

A patogenia das doenças tireoidianas mais comuns provavelmente envolve um processo auto-imune com a sensibilização dos linfócitos do próprio hospedeiro a vários antígenos tireoidianos. Os três principais antígenos tireoidianos foram documentados: tireoglobulina (Tg), peroxidase tireoidiana (POT), e o receptor do TSH. Tanto os fatores ambientais (p. ex., infecção viral ou bacteriana ou ingesta elevada de iodo), como os fatores genéticos (p. ex., defeito nos linfócitos T supressores), podem ser responsáveis pelo início da doença tireoidiana auto-imune.

### HIPERTIREOIDISMO

#### Etiologia

As causas do hipertireoidismo estão listadas no Quadro 20.2. Mais comumente, a superprodução de hormônio tireoidiano decorre da doença de Graves. Nessa doença, o auto-anticorpo do receptor do TSH, TSH-R [estim] Ac, estimula as células tireoidianas foliculares a produzirem quantidades excessivas de $T_4$ e $T_3$. Menos comumente, pacientes com bócio multinodular podem se tornar tireotóxicos, sem anticorpos circulantes, caso seja administrado o iodo inorgânico (p. ex., iodeto de potássio) ou compostos orgânicos de iodo (p. ex., o medicamento antiarrítmico amiodarona, que contém 37% de iodo por peso). Os bócios multinodulares também podem desenvolver um ou mais nódulos, que se tornam autônomos da regulação do TSH e secretam quantidades excessivas de $T_4$ e $T_3$. Pacientes de regiões onde o bócio é endêmico podem desenvolver a tireotoxicose quando administrada suplementação de iodo (fenômeno de *jodbasedow*). Os grandes adenomas foliculares (> 3 cm de diâmetro) podem produzir hormônio tireoidiano em excesso.

Ocasionalmente, a superprodução de TSH (p. ex., a partir do adenoma hipofisário) ou a doença hipotalâmica podem causar a produção excessiva do hormônio tireoidiano. O diagnóstico é sugerido pelo hipertireoidismo clinicamente evidente com níveis séricos elevados de $T_4$ e $T_3$ e níveis séricos *elevados* de TSH. Os procedimentos neurorradiológicos, como a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) da sela túrcica, confirmam a presença de um tumor hipofisário. Ainda mais raramente, o hipertireoidismo resulta da superprodução de TSH causada pela resistência da hipófise (mas não do tecido periférico) aos efeitos supressores do $T_4$ e $T_3$. O diagnóstico é sugerido pela descoberta de níveis séricos elevados de $T_4$ e $T_3$, com um nível sérico do TSH inapropriadamente normal.

O hipertireoidismo pode ser precipitado por tumores das células germinativas (coriocarcinoma e mola hidatiforme), que secretam grandes quantidades de gonadotrofina coriônica (GCh). As grandes quantidades de GCh secretadas por tumores se ligam à célula folicular do receptor do TSH e estimulam a superprodução do hormônio tireoidiano. Raramente, o hipertireoidismo pode ser produzido por teratomas ovarianos contendo tecido tireoidiano (*struma ovarii*). O hipertireoidismo se manifesta quando esse tecido tireoidiano ectópico começa a funcionar autonomamente. Pacientes com grandes metástases a partir de carcinomas tireoidiano podem produzir hormônio tireoidiano em excesso, particularmente depois da administração de iodeto.

Ocasionalmente se observa o hipertireoidismo transitório em pacientes com tireoidite linfocítica ou granulomatosa

***Quadro 20.2*** Hipertireoidismo: causas e mecanismos patogênicos

| Classificação etiológica | Mecanismo patogênico |
|---|---|
| **Superprodução do hormônio tireoidiano** | |
| Doença de Graves | Anticorpo estimulante do receptor do hormônio tireoidiano (TSH-R [estim] Ac) |
| Bócio tóxico multinodular | Hiperfunção autônoma |
| Adenoma folicular | Hiperfunção autônoma |
| Adenoma hipofisário | Hipersecreção de TSH (raro) |
| Insensibilidade hipofisária | Resistência ao hormônio tireoidiano (rara) |
| Doença hipotalâmica | Produção excessiva de TRH |
| Tumores de células germinativas: coriocarcinoma, mola hidatiforme | Estimulação da gonadotropina coriônica humana |
| *Struma ovarii* (teratoma ovariano) | Elementos tireoidianos funcionantes |
| Carcinoma tireoidiano folicular metastático | Metástases funcionantes |
| **Destruição da glândula tireóide** | |
| Tireoidite linfocítica | Liberação do hormônio depositado |
| Tireoidite granulomatosa (subaguda) | Liberação do hormônio depositado |
| Tireoidite de Hashimoto | Liberação transitória do hormônio depositado |
| **Outros** | |
| Tireotoxicoses medicamentosas, tireotoxicoses provocadas (factícia) | Ingestão excessiva de hormônio tireoidiano exógeno |

(subaguda), (tireoidite de Hashimoto). Em tais casos, o hipertireoidismo se dá em razão da destruição da tireóide com a liberação do hormônio armazenado.

Finalmente, os pacientes que consomem quantidades excessivas de hormônio tireoidiano exógeno (acidental ou deliberadamente) podem se apresentar com sinais, sintomas, e achados laboratoriais do hipertireoidismo.

## Patogenia

Seja qual for a causa do hipertireoidismo, os hormônios tireoidianos séricos estão elevados. Tanto a tiroxina livre ($T_4$ L), como o índice da tiroxina livre ($IT_4$ L), estão elevados. Em 5 a 10% dos pacientes, a secreção de $T_4$ é normal enquanto os níveis de $T_3$ são altos (também chamado de **toxicose $T_3$**). Os níveis séricos totais de $T_4$ e $T_3$ não são sempre definidores, por causa das variações nas concentrações dos hormônios tireoidianos ligados às proteínas.

O hipertireoidismo resultante da doença de Graves é caracterizado pela supressão do nível sérico de TSH como é determinado pelos sensíveis ensaios imunoenzimométricos ou imunorradiométricos. No entanto, os níveis de TSH também podem ser suprimidos em algumas doenças psiquiátricas agudas e outras doenças não-tireoidianas. Nos raros adenomas hipofisários secretores de TSH (também chamados de **hipertireoidismo secundário**) e na doença hipotalâmica com produção excessiva de TRH (também chamado de **hipertireoidismo terciário**), o hipertireoidismo está acompanhado por um TSH plasmático elevado.

As captações de iodo radioativo (IRa) da glândula tireóide nas 4, 6 ou 24 h estão aumentadas quando a glândula produz um excesso de hormônio (p. ex., doença de Graves); estão diminuídas quando a glândula está perdendo o hormônio armazenado (p. ex., tireoidite), quando o hormônio é produzido em outro lugar (p. ex., *struma ovarii*) e quando o hormônio tireoidiano exógeno excessivo está sendo ingerido (p. ex., hipertireoidismo factício). A imagem com o tecnécio 99 m pode oferecer uma informação semelhante àquela obtida com o IRa, é mais rápida e acarreta uma menor exposição à radiação.

O teste de TSH é, algumas vezes, útil no diagnóstico de pacientes que têm resultados confusos nos testes da função tireoidiana. Em indivíduos normais, a administração de TRH (500 μg intravenoso) produz um aumento no TSH sérico de pelo menos 6 mU/ℓ dentro de 15 a 30 min. No hipertireoidismo primário, os níveis de TSH estão baixos e a administração de TRH induz a um pequeno, ou nenhum, aumento, nos níveis de TSH.

## Doença de Graves

### A. Patologia

A doença de Graves é a causa mais comum do hipertireoidismo. Nesta condição, a glândula tireóide é simetricamente aumentada e sua vascularização marcadamente elevada. A glândula pode dobrar ou triplicar de peso. Microscopicamente, as células epiteliais foliculares são de aparência colunar e aumentadas em número e tamanho (Fig. 20.2). Os folículos são pequenos e compactamente agrupados. O colóide é escasso; as bordas têm aparência recortada em conseqüência da rápida proteólise da tireoglobulina. O interstício da glândula está difusamente infiltrado por linfócitos e pode conter folículos linfóides com centros germinativos.

### B. Patogenia

O soro de mais de 90% dos pacientes com a doença de Graves contém TSH-R [estim] Ac, um anticorpo direcionado contra o local de recepção do TSH, na membrana do epitélio folicular da tireóide. Esse anticorpo foi primeiramente chamado de estimulador tireoidiano de ação longa (ETAL) ou imunoglobulina estimulante da tireóide (IET). Quando se liga aos receptores de TSH na membrana celular, o TSH-R [estim] Ac estimula a síntese e a secreção hormonais, de forma semelhante ao TSH. Ainda que os níveis séricos de TSH-R [estim] Ac se correlacionem fracamente com a gravidade da doença, sua presença pode ser útil para o diagnóstico e, talvez até para o prognóstico. Após a interrupção do tratamento farmacológico antitireoidiano, aproximadamente 30 a 50% dos pacientes com hipertireoidismo de Graves reincidem. Parece haver um risco de reincidência altamente elevado, se o TSH-R [estim] Ac ainda for encontrado no plasma no momento da descontinuidade do tratamento com o medicamento antitireoidiano, e então talvez esse teste possa ser utilizado para predizer a probabilidade de reincidência.

A gênese do TSH-R [estim] Ac em pacientes com a doença de Graves é incerta. No entanto, a doença de Graves é familiar. A contribuição genética para o desenvolvimento da doença de Graves é sugerida pela descoberta de taxas de concordância muito maiores em pares de gêmeos monozigóticos do mesmo sexo (0,35) do que em pares dizigotos (0,03). Em caucasianos, ela está associada aos antígenos de histocompatibilidade HLA-B8 e HLA-DR3, em asiáticos, aos HLA-Bw46 e HLA-B5, e em negros, ao HLA-B17. Além do mais, os pacientes com a doença de Graves freqüentemente sofrem de outras doenças auto-imunes (Quadro 20.3). Não se conhece a causa precipitante da produção desse anticorpo, porém a responsável pode ser uma resposta imune contra um antígeno viral que compartilha homologia com o receptor TSH. Uma outra teoria da patogenia da doença de Graves é um defeito do linfócito T supressor, que permite que os linfócitos T auxiliares estimulem os linfócitos B a secretar anticorpos direcionados contra antígenos da membrana das células foliculares, incluindo o receptor do TSH (Fig. 20.6).

Titulações moderadas de outros anticorpos (anticorpo da peroxidase tireoidiana e TSH-R [bloq] Ac) podem ser encontradas em pacientes com a doença de Graves. O seu significado é incerto. Em alguns casos, o TSH-R [bloq] Ac aparece depois do tratamento da doença de Graves com o iodo radioativo $I^{131}$.

***Quadro 20.3*** Distúrbios auto-imunes associados com a doença de Graves e tireoidite de Hashimoto

| |
|---|
| **Distúrbios endócrinos** |
| Diabetes melito |
| Hipoadrenalismo, auto-imune (doença de Addison) |
| Orquite ou ooforite, auto-imunes |
| Hipoparatireoidismo, idiopático |
| **Distúrbios não-endócrinos** |
| Anemia perniciosa |
| Vitiligo |
| Lúpus eritematoso sistêmico |
| Artrite reumatóide |
| Púrpura trombocitopênica imune |
| Miastenia *gravis* |
| Síndrome de Sjögren |
| Cirrose biliar primária |
| Hepatite crônica ativa |

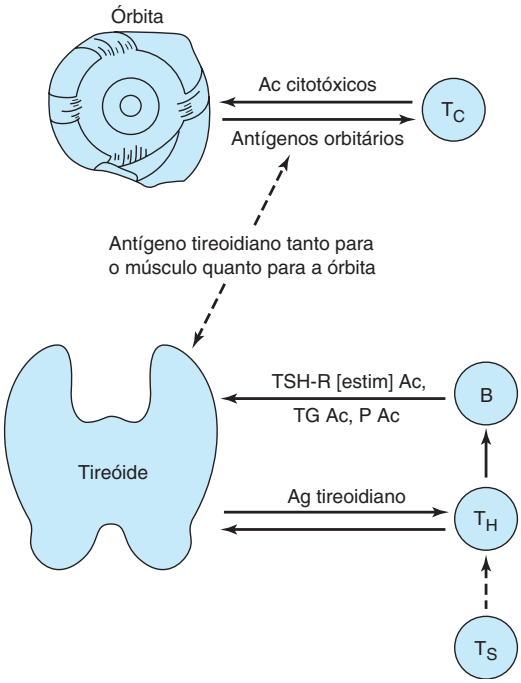



***Fig. 20.6*** Patogenia proposta para a doença de Graves. Um defeito no linfócito T supressor ($T_s$) permite que os linfócitos T auxiliares ($T_H$) estimulem os linfócitos B (B) a sintetizarem os auto-anticorpos tireoidianos. O anticorpo estimulante do receptor tireoidiano (TSH-R [estim] Ac) é a força motora para a tireotoxicose. A inflamação dos músculos orbitais pode ocorrer devido à sensibilização dos linfócitos citotóxicos T ($T_C$), ou das células destruidoras, para antígenos orbitais ligados a um antígeno na tireóide. Não se sabe o que desencadeia essa cascata imunológica. Ag, antígeno; P Ac, anticorpo antiperoxidase ou microssomal; TG Ac, anticorpo antitireoglobulina. (Reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Gardner DG: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7ª ed., McGraw-Hill, 2004.)

Os pacientes com hipertireoidismo da doença de Graves podem posteriormente desenvolver o hipotireoidismo por um dos seguintes mecanismos: (1) ablação tireoidiana por cirurgia ou tratamento com o iodo radioativo $I^{131}$; (2) tireoidite auto-imune, levando à destruição da tireóide; e (3) desenvolvimento de anticorpos que bloqueiam a estimulação do TSH (TSH-R [bloq] Ac).

Após o tratamento com o iodo radioativo, freqüentemente existe um hiato na recuperação da sensibilidade à tireotrofina (TSH) que pode durar 60 a 90 dias ou mais. Durante esse período, decisões relativas aos futuros tratamentos devem ser baseadas no estado clínico do paciente, bem como nos níveis séricos do TSH e dos hormônios tireoidianos.

## AUTO-AVALIAÇÃO

7. *Quais são as cinco categorias de disfunção tireoidiana mais comumente observadas nos pacientes?*
8. *Cite sete diferentes mecanismos fisiopatológicos pelos quais um paciente pode desenvolver o hipertireoidismo.*
9. *Qual é o teste inicial da função tireoidiana mais útil? Que resultados podem ser esperados, em comparação com o normal?*
10. *Como pode a cintigrafia tireoidiana ajudar a confirmar a causa suspeita do hipertireoidismo?*
11. *Descreva o mecanismo do hipertireoidismo na doença de Graves.*

## Manifestações clínicas

As conseqüências clínicas do excesso de hormônio tireoidiano (Quadro 20.4) são expressões exageradas das atividades fisiológicas do $T_3$ e do $T_4$.

Um excesso de hormônio tireoidiano causa uma produção extra de calor, suficiente para resultar em um leve aumento da temperatura corporal e para ativar mecanismos de dissipação do calor, incluindo a vasodilatação cutânea, a diminuição da resistência vascular periférica e o aumento do suor. A taxa metabólica basal aumentada conduz à perda de peso, especialmente em pacientes mais idosos com apetite reduzido. Tipicamente, nos pacientes mais jovens a ingesta alimentar aumenta e alguns pacientes têm um apetite aparentemente insaciável.

No hipertireoidismo, o efeito do aumento aparente das ações das catecolaminas, provavelmente é de origem multifatorial. Os hormônios tireoidianos aumentam os receptores beta-adrenérgicos em vários tecidos, incluindo o músculo cardíaco, o músculo esquelético, o tecido adiposo e os linfócitos. Eles também diminuem os receptores α-adrenérgicos no músculo cardíaco e podem ampliar a ação da catecolamina em um local pós-receptor. Desse modo, a tireotoxicose é caracterizada por uma sensibilidade tecidual aumentada, em termos metabólicos e hemodinâmicos, para as catecolaminas. No entanto, os

***Quadro 20.4*** Achados clínicos no hipertireoidismo (tireotoxicose)

| |
|---|
| **Sintomas** |
| Vigilância, instabilidade emocional, nervosismo, irritabilidade |
| Déficit de concentração |
| Fraqueza muscular, fadiga |
| Palpitações |
| Apetite voraz, perda de peso |
| Hiperdefecação (freqüência aumentada dos movimentos intestinais) |
| Intolerância ao calor |
| **Sinais** |
| Hipercinesia, fala rápida |
| Fraqueza muscular proximal (quadríceps), tremor fino |
| Pele fina e úmida; cabelo fino, abundante; onicólise |
| Pálpebras afastadas, olhar fixo, quemose, edema periorbital, proptose |
| Primeira bulha cardíaca acentuada, taquicardia, fibrilação atrial (resistente aos digitálicos), pressão de pulso aumentada, dispnéia |
| **Achados laboratoriais** |
| Nível sérico de TSH suprimido |
| Tiroxina sérica livre elevada, $T_4$ sérico total elevado, captação elevada de $T_3$ ou $T_4$ resina, índice de tiroxina livre elevado |
| Captação do iodo radioativo pela glândula tireóide aumentada (em alguns casos) |
| Taxa metabólica basal aumentada (TMB) |
| Nível sérico de colesterol diminuído |

níveis de catecolamina circulante são normais. Fármacos que bloqueiam os receptores betaadrenérgicos reduzem ou eliminam a taquicardia, as arritmias, o suor e o tremor do hipertireoidismo. Quando os betabloqueadores são utilizados no tratamento do hipertireoidismo, parece que os betabloqueadores "não-seletivos" (como o propranolol), que bloqueiam tanto os receptores $\beta_1$, como os $\beta_2$, apresentam uma vantagem sobre os bloqueadores $\beta_1$ "seletivos" (como o metoprolol). Os agentes "não-seletivos" parecem reduzir significativamente a taxa metabólica, enquanto os bloqueadores $\beta_1$ "seletivos" não reduzem o consumo de oxigênio e oferecem apenas um alívio sintomático relacionado com a normalização da freqüência cardíaca.

O excesso de hormônios tireoidianos causa atividade mental rápida, nervosismo, irritabilidade, labilidade emocional, agitação e ainda mania ou psicose. Os pacientes se queixam de dificuldade de concentração e desempenho reduzido no trabalho ou na escola. O tremor é comum e os reflexos tendíneos profundos estão aumentados, com uma fase rápida de relaxamento. A fraqueza muscular e a atrofia (**miopatia tireotóxica**) se desenvolvem comumente no hipertireoidismo, particularmente se grave e prolongado. A fraqueza do músculo proximal pode interferir com a caminhada e com o subir de escadas, aumentada pela flexão extrema do joelho, ou pelo levantamento de peso. Tal fraqueza muscular pode se dar em razão do aumento do catabolismo protéico e do desgaste muscular, da diminuição da eficiência muscular, ou de alterações na miosina. Apesar do aumento do número de receptores betaadrenérgicos no músculo, o aumento da proteólise aparentemente não é mediada por esses receptores, e a fraqueza e o desgaste musculares não são afetados pelos bloqueadores betaadrenérgicos. A miastenia *gravis* ou paralisia periódica pode acompanhar o hipertireoidismo.

A capacidade vital e a força do músculo respiratório estão reduzidas. A fraqueza muscular extrema pode causar insuficiência respiratória.

No hipertireoidismo, o débito cardíaco está aumentado, como uma conseqüência do aumento da freqüência e da contratilidade cardíacas, e da diminuição da resistência vascular periférica. A pressão de pulso está aumentada e o tempo de circulação está reduzido no estado hipertireoidiano. A taquicardia, habitualmente supraventricular, é freqüente e acredita-se estar relacionada com os efeitos diretos do hormônio tireoidiano sobre o sistema de condução cardíaca. Pode ocorrer a fibrilação atrial, particularmente nos idosos. A monitoração eletrocardiográfica contínua de 24 h dos pacientes tireotóxicos demonstra a taquicardia persistente, porém com a preservação do ritmo circadiano da freqüência cardíaca, sugerindo que persiste a resposta adrenérgica normal. A captação miocárdica de cálcio está aumentada em ratos tireotóxicos; em humanos, os agentes bloqueadores do canal de cálcio (p. ex., diltiazen) podem diminuir a freqüência cardíaca, o número dos batimentos ventriculares prematuros, e a freqüência de aparecimento da taquicardia supraventricular, da fibrilação atrial paroxística, e da taquicardia ventricular. Os pacientes com hipertireoidismo podem apresentar a insuficiência cardíaca aguda, como um resultado da disfunção ventricular esquerda com anormalidades de movimento da parede segmentária, cuja rápida reversibilidade com o tratamento sugere que ela pode ser decorrente do "atordoamento" miocárdico. O hipertireoidismo de longa duração pode conduzir à cardiomegalia e a uma insuficiência cardíaca congestiva de "alto débito". São comuns os sopros, e os ruídos extracardíacos também ocorrem, gerados pelo estado cardíaco hiperdinâmico.

O hipertireoidismo conduz ao aumento da gliconeogênese hepática, ao aumento da absorção de carboidratos, e ao aumento da degradação da insulina. Em pacientes não-diabéticos, após a ingestão de carboidrato, a glicose sanguínea aumenta rapidamente, causando algumas vezes glicosúria, e depois cai rapidamente. Pode haver um aumento adaptativo na secreção de insulina, explicando talvez as sensibilidades glicêmica, glicogenolítica, glicolítica e cetogênica, normais à epinefrina. No estado hipertireoidiano, os pacientes diabéticos apresentam um aumento da necessidade de insulina.

Metabolicamente, o colesterol plasmático total é em geral baixo, relacionado com um aumento no número de receptores hepáticos da lipoproteína de baixa densidade (LDL). A lipólise está aumentada, e os adipócitos mostram um aumento na densidade do receptor betaadrenérgico e uma resposta aumentada às catecolaminas. Com o aumento na taxa metabólica, existe também um aumento na necessidade de vitaminas; caso as fontes dietéticas sejam inadequadas, podem ocorrer as síndromes de deficiências vitamínicas. Normalmente, o hormônio tireoidiano estimula a produção osteoblástica do fator de crescimento-I semelhante à insulina (FCSI-I), nitidamente importante para os efeitos anabólicos do hormônio tireoidiano sobre os ossos. Nos pacientes hipertireoidianos, os níveis séricos de FCSI-I e de várias proteínas de ligação (FCSIBP-3 e FCSIBP-4) estão significativamente elevados antes e retornam ao normal depois do tratamento medicamentoso antitireoidiano. Além disso, devido à acentuada atividade osteoblástica e osteoclástica, os pacientes manifestamente hipertireoidianos freqüentemente exibem uma acelerada renovação óssea e balanços de cálcio e fósforo negativos, resultando em baixa densidade mineral óssea e elevada fragilidade esquelética. A hipercalciúria e, algumas vezes, a hipercalcemia podem ocorrer. A normalização da função tireoidiana está associada a uma significativa atenuação da elevada renovação óssea, acompanhada por um aumento da densidade mineral dos ossos.

Há um aumento na freqüência dos movimentos intestinais (hiperdefecação) como um resultado do aumento da mobilidade do trato GI. O trânsito acelerado no intestino delgado pode ser causado pelo aumento da freqüência das contrações intestinais e pelas contrações migratórias gigantes. Na tireotoxicose grave, podem ser observadas alterações dos testes da função hepática, refletindo a desnutrição. No hipertireoidismo não-tratado, a anorexia está associada à idade avançada, à ansiedade e à função hepática anormal, mas não à hipercalcemia.

Nas mulheres, o hipertireoidismo pode levar à oligomenorréia e à diminuição da fertilidade. Na fase folicular do ciclo menstrual, existe um aumento do LH plasmático basal e um aumento na resposta de LH e FSH ao GnRH (Cap. 22). Há um aumento na globulina ligante dos hormônios sexuais, levando a níveis elevados do estradiol total. Nos homens, o hipertireoidismo pode causar a diminuição da fertilidade e a impotência, em decorrência da alteração do metabolismo dos hormônios esteróides. Os níveis séricos da testosterona e do estradiol totais, da globulina ligante dos hormônios sexuais, do LH, do FSH e da resposta da gonadotropina ao GnRH são significativamente maiores que o normal. No entanto, a taxa de testosterona livre em relação ao estradiol livre é mais baixa que o normal. A contagem espermática média é normal, porém, a porcentagem de espermatozóides com mobilidade progressiva é mais baixa que a normal (Cap. 23). Essas anormalidades hormonais e do sêmen são reversíveis com o tratamento bem-sucedido para o hipertireoidismo. A ginecomastia pode ocorrer, em decorrência da conversão periférica de androgênios em estrogênios, apesar dos níveis séricos elevados da testosterona (Cap. 23).

Há uma elevada concentração plasmática do peptídio natriurético atrial (PNA) e seus precursores. A concentração plasmática de PNA se correlaciona com o nível sérico da tiroxina e com a freqüência cardíaca e diminui, normalizando com o tratamento antitireoidiano bem-sucedido.

O estado exoftalmia dos pacientes hipertireoidianos pode se dar em decorrência do aumento do tônus simpático. Além disso, a proptose se desenvolve em 25 a 50% dos pacientes com a doença de Graves como resultado da infiltração dos tecidos moles orbitários e dos músculos extra-oculares pelos linfócitos, mucopolissacarídios, e líquido edematoso (Fig. 20.7). Isso pode levar à fibrose dos músculos extra-oculares, à restrição da mobilidade ocular e à diplopia. Na oftalmopatia severa de Graves, a pressão sobre o nervo ótico, ou a ceratite secundária à exposição da córnea, podem levar à cegueira. Em pacientes com a doença de Graves, está claro que o anticorpo estimulante da tireóide está relacionado com a oftalmopatia de Graves. Além disso, os anticorpos contra G2s, uma proteína com 55-kDa encontrada tanto na tireóide, como no tecido muscular dos olhos, estão definitivamente associados à oftalmopatia de Graves. Por exemplo, os anticorpos reativos à G2s são identificados de forma significativa em mais pacientes com a oftalmopatia tireoidiana ativa do que naqueles com a doença de Graves sem a oftalmopatia, do que naqueles com a tireoidite de Hashimoto ou doenças tireoidianas não-imunológicas, e do que naqueles sem doença tireoidiana. A patogenia da oftalmopatia de Graves pode envolver os linfócitos citotóxicos (células assassinas) e os anticorpos citotóxicos com um antígeno comum para os fibroblastos da órbita, para os músculos orbitários e para o tecido tireoidiano (Fig. 20.6). Postula-se que as citocinas liberadas a partir desses linfócitos sensibilizados causem a inflamação dos tecidos orbitários, resultando em proptose, diplopia, e edema. Por motivos desconhecidos, a oftalmopatia de Graves é mais severa em fumantes e pode ser exacerbada pela terapia com o iodo radioativo.



***Fig. 20.7*** Doença de Graves. (Cortesia de PH Forsham.)

A pele se encontra quente, suada e com textura aveludada. A hiperpigmentação pode ser observada nas extremidades inferiores, mais notavelmente na região pré-tibial, no dorso dos pés e nos leitos ungueais. A hiperpigmentação decorre da melanose basal e da deposição acentuada de hemosiderina em torno dos capilares da derme e das glândulas sudoríparas. Sua distribuição, a deposição de hemosiderina e a resposta fraca ao tratamento a distinguem da hiperpigmentação observada na doença de Addison. Pode haver onicólise (*i. e.*, retração da unha para a placa ungueal). Na doença de Graves, a pele pré-tibial pode se tornar espessa, se assemelhando a uma casca de laranja (**mixedema pré-tibial** ou **dermopatia tireotóxica**). A dermopatia é habitualmente uma manifestação tardia da doença de Graves, e os pacientes acometidos invariavelmente apresentam a oftalmopatia. A forma mais comum de dermopatia é o edema sem cacifo, porém nodular, semelhante a uma placa, e ocorrem também as formas polipóides. A patogenia da dermopatia tireoidiana também pode envolver a estimulação linfocitária das citocinas pelos fibroblastos. Essa dermopatia está associada à dosagem sérica muito elevada de TSH-R [estim] Ac.

O hipertireoidismo não-tratado pode descompensar em um estado chamado de **tempestade tireoidiana**. Os pacientes acometidos apresentam taquicardia, febre, agitação, náuseas, vômitos, diarréia e inquietação ou psicose. A condição é habitualmente precipitada por uma doença intercorrente ou por uma emergência cirúrgica.

### AUTO-AVALIAÇÃO

***12.*** *Descreva as conseqüências fisiológicas do hipertireoidismo e identifique seus mecanismos (como são melhor conhecidas) nos seguintes sistemas:*
*Coração*
*Fígado*
*Pulmões*
*Trato GI*
*Rins*
*Olhos*
*Pele*
*Cérebro*
*Ossos*
*Sistema reprodutivo*

## HIPOTIREOIDISMO

### Etiologia

As causas do hipotireoidismo estão listadas no Quadro 20.5. A mais comum é a tireoidite de Hashimoto, a qual provavelmente resulta da destruição auto-imune da tireóide, embora a causa precipitante e o mecanismo exato da auto-imunidade e

***Quadro 20.5*** Hipotireoidismo: causas e mecanismos patogênicos

| Classificação etiológica | Mecanismo patogênico |
|---|---|
| **Congênito** | Aplasia ou hipoplasia da glândula tireóide<br>Defeitos na biossíntese ou na ação do hormônio |
| **Adquirido** | |
| Tireoidite de Hashimoto | Destruição auto-imune |
| Deficiência grave de iodo | Diminuição da síntese/liberação hormonal |
| Tireoidite linfocítica | Diminuição da síntese/liberação hormonal |
| Ablação tireoidiana | Diminuição da síntese/liberação hormonal |
| Cirurgia tireoidiana | |
| Tratamento do hipertireoidismo com $I^{131}$ | |
| Tratamento de câncer de cabeça e pescoço com cápsula de radiação externa | |
| Medicamentos | Diminuição da síntese/liberação hormonal |
| Iodo, inorgânico | |
| Iodo, orgânico (amiodarona) | |
| Tioamidas (propiltiouracil,[1] metimazol) | |
| Perclorato de potássio | |
| Tiocianatos | |
| Lítio | |
| Deficiência hipofisária | Secreção deficiente de TSH |
| Doença hipotalâmica | Secreção deficiente de TRH |

[1]Também bloqueia a conversão periférica de $T_4$ em $T_3$.

da destruição subseqüente sejam desconhecidos. O hipotireoidismo também pode ser causado pela tireoidite linfocítica, após um período transitório do hipertireoidismo. A ablação tireoidiana, seja pela ressecção cirúrgica ou pela radiação terapêutica, comumente resulta no hipotireoidismo.

O hipotireoidismo congênito, uma causa que pode ser prevenível do retardamento mental, ocorre aproximadamente em 1 entre 4.000 nascimentos; as meninas são afetadas com uma freqüência duas vezes maior que os meninos. A maioria dos casos (85%), são esporádicos na distribuição, porém 15% são hereditários. A causa mais comum do hipotireoidismo congênito é a disgenesia tireoidiana, na qual o tecido tireoidiano ectópico hipofuncionante é mais comum que a hipoplasia ou aplasia tireoidianas. Ainda que a patogenia da disgenesia tireoidiana seja amplamente desconhecida, alguns casos têm sido descritos como resultantes de mutações na transcrição dos fatores PAX-8 e TTF-2. Os problemas mais comuns que causam o hipotireoidismo congênito hereditário são os erros inatos da síntese da tiroxina ($T_4$). Têm sido descritas mutações nos genes que codificam os transportadores do iodeto de sódio, da peroxidase tireoidiana (PTO) e da tireoglobulina. Outros casos de hipotireoidismo congênito são causados pelas mutações que acarretam a perda da função do receptor do TSH. Finalmente, uma forma transitória do hipotireoidismo familiar congênito é causada pela passagem transplacentária de um anticorpo bloqueador do receptor do TSH materno (**TSH-R [bloq] Ac**).

O hipotireoidismo central, caracterizado pela secreção insuficiente de TSH na presença de baixos níveis de hormônios tireoidianos, é uma doença rara. É causado pelas doenças da hipófise ou do hipotálamo que resultam na diminuição ou anormalidade na secreção de TSH, como os tumores ou as doenças infiltrativas da área hipotalâmico-hipofisária, a atrofia da hipófise e as mutações inativadoras nos genes que codificam várias proteínas envolvidas na regulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano (Fig. 20.5). Por exemplo, as mutações têm sido identificadas nos genes do receptor do TRH, nos fatores de transcrição Pit-1 e PROP1, e na subunidade β do TSH. O hipotireoidismo hipofisário ("secundário") é caracterizado por um número diminuído de tireótrofos funcionantes na hipófise, sendo responsável por uma diminuição quantitativa da secreção do TSH. O hipotireoidismo hipotalâmico ("terciário") é caracterizado pelas concentrações de TSH normais ou algumas vezes aumentadas, porém com anormalidades qualitativas do TSH secretado. Essas anormalidades causam uma falha na atividade biológica do TSH circulante incapacitando-o de se ligar aos seus receptores. Este defeito pode ser revertido pela administração de TRH. Portanto, o TRH pode regular não apenas a secreção de TSH, mas também as características moleculares e conformacionais específicas que o incapacitam de agir em seu receptor.

Finalmente, um grupo de medicamentos, incluindo as medicações antitireoidianas tioamídicas, como o propiltiouracil e o metimazol, pode produzir o hipotireoidismo. As tioamidas inibem a peroxidase tireoidiana e bloqueiam a síntese do hormônio tireoidiano. Além disso, o propiltiouracil, mas não o metimazol, bloqueia a conversão periférica do $T_4$ em $T_3$. A deiodinação dos compostos contendo iodo, como a amiodarona, liberando grandes quantidades de iodeto, pode causar o hipotireoidismo pelo bloqueio da organificação do iodeto, um efeito conhecido como o bloqueio de Wolff-Chaikoff. O lítio é concentrado pela tireóide e inibe a liberação do hormônio a partir da glândula. A maioria dos pacientes tratados com lítio compensa pelo aumento da secreção de TSH, porém, alguns se tornam hipotireoidianos. O hipotireoidismo clínico associado ao lítio ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes que recebem esse medicamento. Isso ocorre mais comumente em mulheres de meia-idade, particularmente durante os dois primeiros anos do tratamento com lítio.

## Patogenia

O hipotireoidismo é caracterizado pelos níveis séricos anormalmente baixos de $T_4$ e $T_3$. Os níveis da tiroxina livre estão

sempre diminuídos. O nível sérico do TSH está elevado no hipotireoidismo (exceto nos casos de doença hipofisária ou hipotalâmica). O TSH é o teste mais sensível para o hipotireoidismo inicial, e elevações significativas do TSH sérico (> 20 mU/ℓ) são encontradas no hipotireoidismo evidente. Elevações modestas do TSH (5 a 20 mU/ℓ) podem ser encontradas em indivíduos eutireoidianos com níveis séricos de $T_4$ e $T_3$ normais e indicam reserva tireoidiana prejudicada e o hipotireoidismo incipiente. Em pacientes com hipotireoidismo primário (falha do órgão final), as variações noturnas de TSH estão normais. Em pacientes com hipotireoidismo central (hipofisário ou hipotalâmico), o nível sérico de TSH é baixo e as variações noturnas normais de TSH estão ausentes.

No hipotireoidismo resultante da insuficiência tireoidiana, a administração de TRH produz um aumento imediato no nível de TSH, cuja magnitude é proporcional ao seu nível sérico basal. A resposta acima do normal é causada pela ausência da inibição retrógrada pelo $T_4$ e $T_3$. Entretanto, o teste de TRH não é habitualmente efetuado nos pacientes com hipotireoidismo primário porque o nível sérico basal elevado do TSH basta para fazer o diagnóstico. O teste pode ser útil no paciente clinicamente hipotireoidiano com um nível sérico de TSH inesperadamente baixo no estabelecimento de uma origem central (hipofisário ou hipotalâmico). A doença da hipófise é sugerida pela falha do aumento do TSH depois da administração do TRH; a doença hipotalâmica é sugerida pelo atraso na resposta do TSH (de 60 a 120 min em vez de 15 a 30 min), com um aumento normal.

## Tireoidite de Hashimoto

### A. Patologia

Nos primeiros estágios da tireoidite de Hashimoto, a glândula está difusamente aumentada, firme, endurecida e nodular. Com o progresso da doença, a glândula se torna menor. Nos estágios avançados, a glândula está atrófica e fibrótica, pesando pouco menos de 10 a 20 g. Microscopicamente, há a destruição dos folículos tireoidianos e a infiltração linfocitária com folículos linfóides. As células epiteliais foliculares sobreviventes da tireóide são grandes, com citoplasma cor-de-rosa abundante (células de Hürthle). Conforme progride a doença, ocorre um aumento na quantidade de fibrose.

### B. Patogenia

A patogenia da tireoidite de Hashimoto é obscura. Novamente, é possível que um defeito nos linfócitos T supressores permitam aos linfócitos T auxiliares interagir com antígenos específicos nas membranas celulares das células foliculares da tireóide. Uma vez que esses linfócitos se tornam sensíveis aos antígenos tireoidianos, são formados auto-anticorpos que reagem com esses antígenos. Então, a liberação de citocinas e a inflamação causam a destruição glandular. Os auto-anticorpos mais importantes na tireoidite de Hashimoto são o anticorpo antitireoglobulina (Tg Ac), o anticorpo antiperoxidase tireoidiana (POT Ac) (anteriormente denominado anticorpo antimicrossomal) e o anticorpo bloqueador do receptor de TSH (TSH-R [bloq] Ac). Durante as fases iniciais o Tg Ac está acentuadamente elevado e o POT Ac apenas levemente elevado. Depois, o Tg Ac pode desaparecer, mas o POT Ac persiste por muitos anos. O TSH-R [bloq] Ac é encontrado em pacientes com tireoidite atrófica e mixedema e em mães que dão à luz crianças com tecido tireoidiano não detectável **(cretinos atireoidianos)**. Os níveis séricos desses anticorpos não estão correlacionados com a gravidade do hipotireoidismo, mas a sua presença é auxiliadora no diagnóstico. Em geral, altas dosagens de anticorpos são diagnosticadas como tireoidite de Hashimoto; dosagens moderadas são observadas na doença de Graves, no bócio multinodular e nas neoplasias tireoidianas; e as baixas dosagens são encontradas na terceira idade.

Pacientes com tireoidite de Hashimoto têm uma freqüência aumentada do antígeno de histocompatibilidade HLA-DR5, e a doença está associada a um grupo de outras doenças auto-imunes (Quadro 20.3). Uma **síndrome da insuficiência poliglandular** tem sido definida na qual ocorrem duas ou mais desordens endócrinas mediadas por mecanismos auto-imunes (Cap. 17). Os pacientes freqüentemente afetados apresentam auto-anticorpos circulantes para órgãos e células específicas, que acarretam a diminuição da função do órgão.

### AUTO-AVALIAÇÃO

13. *Cite alguns fármacos que causam o hipotireoidismo.*
14. *Quais são os testes iniciais da função tireoidiana mais úteis no hipotireoidismo? Quais resultados poderiam ser esperados, quando comparados com o normal?*
15. *Quais são as descobertas fisiopatológicas fundamentais da tireoidite de Hashimoto?*

***Quadro 20.6*** Achados clínicos em adultos com hipotireoidismo (mixedema)

| |
|---|
| **Sintomas** |
| Raciocínio lento |
| Letargia, vigor diminuído |
| Pele seca; cabelo espessado; perda de cabelo; unhas quebradiças |
| Ingestão alimentar diminuída; ganho de peso |
| Prisão de ventre |
| Menorragia; libido diminuída |
| Intolerância ao frio |
| **Sinais** |
| Face edemaciada, arredondada; fala lenta; rouquidão |
| Hipocinesia; miopatia generalizada; alentecimento do relaxamento dos reflexos tendíneos profundos |
| Pele fria, seca, grossa, descamativa; cabelo seco, grosseiro, quebradiço; unhas secas, longitudinalmente estriadas |
| Edema periorbital |
| Batimento cardíaco normal ou fraco; ausculta cardíaca indefinida; dilatação cardíaca; bradicardia |
| Ascite; derrame pericárdico; edema do tornozelo |
| Obnubilação mental, depressão |
| **Achados laboratoriais** |
| Nível sérico de TSH aumentado |
| Tiroxina sérica livre diminuída, $T_4$ e $T_3$ séricos totais diminuídos; captações de $T_3$ e $T_4$ resina diminuídas; índice de tiroxina livre diminuído |
| Captação diminuída do iodo radioativo pela tireóide |
| Taxa metabólica basal diminuída (TMB) |
| Anemia macrocítica |
| Nível sérico de colesterol elevado |
| Nível sérico de CK elevado |
| Tempo de circulação diminuído; complexos QRS de baixa voltagem no ECG |

## Manifestações clínicas

As conseqüências clínicas da deficiência do hormônio tireoidiano estão resumidas no Quadro 20.6.

A hipotermia é comum, e o paciente pode reclamar de intolerância ao frio. A taxa de metabolismo basal diminuído conduz ao ganho de peso apesar da ingesta alimentar reduzida.

Os hormônios tireoidianos são necessários para o desenvolvimento normal do sistema nervoso. Nos lactentes hipotireoidianos, as sinapses se desenvolvem anormalmente, a mielinização é defeituosa, e ocorre o retardamento mental. Os adultos hipotireoidianos têm algumas anormalidades neurológicas reversíveis, incluindo alentecimento do pensamento, esquecimento, audição diminuída e ataxia. Alguns pacientes têm sintomas mentais graves, incluindo a demência reversível ou a psicose evidente ("loucura mixedematosa"). O nível de proteína no fluido cefalorraquidiano está anormalmente elevado. No entanto, o fluxo sanguíneo cerebral total e o consumo de oxigênio estão normais. Os reflexos tendíneos profundos estão lentos, com uma fase de relaxamento alentecida ("pendurado"). As parestesias são comuns, freqüentemente causadas pelas neuropatias por compressão, resultantes da acumulação do mixedema (síndrome do túnel do carpo e síndrome do túnel tarsal).

O hipotireoidismo está associado à fraqueza, câibras e rigidez musculares. O nível sérico de creatinocinase (CK) pode estar elevado. A fisiopatologia da doença muscular no hipotireoidismo é pouco compreendida. O estudo das anormalidades bioenergéticas no músculo hipotireoidiano sugere uma diminuição reversível das mitocôndrias, dependente de hormônio. As alterações no metabolismo energético não são encontradas no músculo hipertireoidiano.

Os pacientes que expressam o hipotireoidismo agudo em decorrência da tireoidectomia total apresentam uma diminuição do débito cardíaco, do volume de ejeção e do volume diastólico em repouso, e o aumento da resistência periférica. No entanto, a pressão do leito capilar pulmonar, a pressão atrial direita, a freqüência cardíaca, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a relação pressão-volume sistólica do ventrículo esquerdo (uma medida da contratilidade) não estão significativamente diferentes do estado eutireoidiano. Desse modo, no hipotireoidismo inicial, é provável que as alterações no desempenho cardíaco estão primariamente relacionadas com as alterações nos estados de carga e com a freqüência cardíaca relacionada com o exercício, em vez das mudanças na contratilidade miocárdica.

No hipotireoidismo crônico, a ecocardiografia mostra bradicardia e achados que sugerem a miocardiopatia, incluindo o aumento da espessura do septo interventricular e da parede ventricular, a diminuição dos movimentos de regiões da parede e a diminuição da função ventricular esquerda sistólica e diastólica global. Essas mudanças podem decorrer dos excessivos depósitos de mucopolissacarídios no interstício, entre as fibras miocárdicas, levando à degeneração da fibra, à diminuição da contratilidade, à diminuição do débito cardíaco, à dilatação cardíaca e à insuficiência cardíaca congestiva. O derrame pericárdico (com alto conteúdo protéico) pode levar a achados relativos à diminuição da voltagem eletrocardiográfica e a ondas T achatadas, porém o tamponamento cardíaco é raro.

Os pacientes hipotireoidianos apresentam diminuição das respostas ventilatórias à hipercapnia ou à hipoxia. No hipotireoidismo não-tratado, ocorre uma elevada incidência de apnéia no sono; ocasionalmente tais pacientes apresentam a miopatia dos músculos das vias respiratórias superiores. Freqüentemente também ocorre a fraqueza do diafragma que, quando grave, pode causar a hipoventilação alveolar crônica (retenção de $CO_2$). Podem ocorrer derrames pleurais (com elevado conteúdo protéico).

No hipotireoidismo, ocorre o aumento dos níveis plasmáticos de colesterol e de triglicerídios, relacionado com a diminuição da atividade da lipoproteína-lipase e da diminuição da formação dos receptores hepáticos de LDL. Nas crianças hipotireoidianas, o crescimento ósseo é lento e a maturação esquelética (fechamento das epífises) é retardada. A secreção hipofisária do hormônio do crescimento também pode estar diminuída, porque o hormônio tireoidiano é necessário para a sua síntese. Animais hipotireoidianos demonstram uma diminuição da largura da placa de crescimento epifisário e da cartilagem articular, assim como a diminuição do volume do osso trabecular epifisário e metafisário. Essas mudanças não ocorrem unicamente devido à falta do hormônio de crescimento hipofisário, visto que a administração do hormônio de crescimento exógeno não restaura a morfologia normal da cartilagem, nem a remodelação óssea, enquanto a administração de $T_4$ sim. Se não reconhecido, o hipotireoidismo juvenil prolongado resulta em um déficit permanente de estatura.

Uma anemia normocrômica, normocítica pode ocorrer como resultado da diminuição da eritropoiese. De outra forma, pode ocorrer uma anemia macrocítica moderada como um resultado da diminuição da absorção da cianocobalamina (vitamina $B_{12}$) pelo intestino e da diminuição do metabolismo da medula óssea. A anemia megaloblástica franca sugere a coexistência da anemia perniciosa.

A prisão de ventre é comum e reflete a diminuição da motilidade GI. A acloridria ocorre quando o hipotireoidismo está associado à anemia perniciosa. Pode ocorrer o acúmulo de fluido ascítico com conteúdo protéico elevado.

A pele no hipotireoidismo é seca e fria. Normalmente, a pele contém uma variedade de complexos protéicos com polissacarídios, ácido condroitino-sulfúrico e ácido hialurônico.

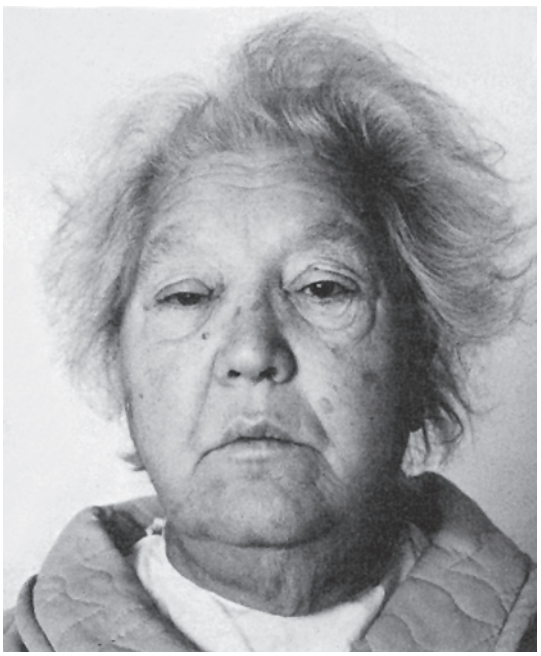


***Fig. 20.8*** **Mixedema.** (Reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7ª ed. McGraw-Hill, 2004.)

No hipotireoidismo, esses complexos se acumulam, promovendo a retenção de sódio e água e produzindo um característico edema cutâneo difuso, sem sinal do cacifo (mixedema). A face do paciente parece edemaciada, com traços grosseiros (Fig. 20.8). A semelhante acumulação de mucopolissacarídios na laringe pode conduzir à rouquidão. O cabelo é quebradiço e com pouco brilho, e freqüentemente há a perda do corpo capilar, particularmente no couro cabeludo e na região lateral das sobrancelhas. Se o hormônio tireoidiano for administrado, os complexos protéicos são mobilizados, se estabelece a diurese e o mixedema se resolve.

A carotenemia (manifestada como uma descoloração amarelo-alaranjada da pele) pode ocorrer no hipotireoidismo, porque os hormônios tireoidianos são necessários para a conversão hepática do caroteno em vitamina A. Na ausência de hormônio suficiente, o caroteno se acumula na corrente sanguínea e na pele.

Na mulher, o hipotireoidismo pode levar à menorragia decorrente de ciclos anovulatórios. Alternativamente, a menstruação pode se tornar escassa ou desaparecer, em conseqüência da diminuição da secreção das gonadotropinas. Uma vez que o hormônio tireoidiano normalmente tem um efeito inibitório sobre a secreção da prolactina, os pacientes hipotireoidianos podem exibir a hiperprolactinemia com galactorréia e amenorréia. No homem, o hipotireoidismo pode causar a infertilidade e a ginecomastia, em decorrência do aumento da liberação de prolactina. A hiperprolactinemia ocorre porque o TRH estimula a liberação da prolactina.

Existe uma redução do fluxo sanguíneo renal e uma diminuição da taxa de filtração glomerular. A vasoconstrição pode decorrer do decréscimo das concentrações plasmáticas de PNA. A conseqüente diminuição da habilidade para excretar uma carga hídrica pode causar a hiponatremia. Entretanto, o nível sérico de creatinina é habitualmente normal.

O hipotireoidismo grave prolongado e não-tratado leva a um estado chamado **coma mixedematoso**. Os pacientes acometidos apresentam face e pele mixedematosa típica, bradicardia, hipotermia, hipoventilação alveolar e embotamento grave ou coma. Essa condição é habitualmente precipitada por uma enfermidade intercorrente, como uma infecção ou um acidente vascular encefálico, ou por uma medicação, como um sedativo hipnótico. A taxa de mortalidade se aproxima de 100%, a menos que o coma mixedematoso seja reconhecido e tratado imediatamente.



### AUTO-AVALIAÇÃO

**16.** *Descreva e explique as conseqüências fisiológicas do hipotireoidismo (como são melhor conhecidas) nos seguintes órgãos/sistemas:*
*Sistema nervoso*
*Músculo*
*Sistema cardiovascular*
*Pulmões*
*Fígado*
*Sangue*
*Trato GI*
*Pele*
*Sistema reprodutivo*
*Rins*

## BÓCIO

### Etiologia

O aumento difuso da tireóide decorre mais freqüentemente da estimulação prolongada pelo TSH (ou um agente semelhante ao TSH). Tal estimulação pode ser o resultado de uma das causas de hipotireoidismo (p. ex., TSH na tireoidite de Hashimoto) ou do hipertireoidismo (p. ex., TSH-R [estim] Ac na doença de Graves, nos tumores das células germinativas GCh ou no TSH do adenoma hipofisário). De forma alternativa, o bócio pode ocorrer em pacientes clinicamente eutireoidianos. O Quadro 20.7 lista as causas e os mecanismos patogênicos.

A deficiência de iodo é a causa mais comum de bócio nos países em desenvolvimento. A dieta que contém menos de 10 μg/dia de iodo impede a síntese do hormônio tireoidiano, resultando em um nível elevado de TSH e na hipertrofia tireoidiana. A iodinação do sal tem eliminado esse problema em grande parte do mundo desenvolvido.

O bócio também pode se desenvolver a partir da ingestão de **geradores do bócio** (fatores que bloqueiam a síntese do hormônio tireoidiano) tanto nos alimentos, como nas medicações. Os geradores do bócio das dietas são encontrados em vegetais da família brassicáceas (p. ex., couve-nabo, couve, nabo, mandioca). Em alguns locais, tem sido um hidrocarboneto gerador de bócio no fornecimento de água. As medicações que atuam como geradores do bócio incluem as tioamidas e os tiocianatos (p. ex., propiltiouracil, metimazol e nitroprusseto), as sulfoniluréias e o lítio. O lítio inibe a liberação do hormônio da tireóide e talvez também a organificação do iodeto. Muitos pacientes permanecem clinicamente eutireoidianos porque ocorre um aumento da produção de TSH.

O bócio congênito associado ao hipotireoidismo (**cretinismo esporádico**) pode ocorrer como resultado de um defeito em qualquer das etapas da síntese do hormônio tireoidiano (Quadro 20.5). Todos esses defeitos são raros.

O bócio associado ao hipertireoidismo ocorre normalmente devido à doença de Graves. Nessa doença, a glândula está difusamente aumentada devido à estimulação pela TSH-R [estim] Ac e outros anticorpos, em vez do TSH.

### Patogenia e patologia

No bócio resultante da diminuição da síntese do hormônio tireoidiano, existe uma queda progressiva do $T_4$ sérico e um aumento progressivo no TSH sérico. À medida que o TSH aumenta, o *turnover* do iodo pela glândula é acelerado e a taxa da secreção de $T_3$ em relação à secreção de $T_4$ fica aumentada. Conseqüentemente, o $T_3$ sérico pode estar normal ou aumentado e o paciente pode permanecer clinicamente eutireóideo. Caso haja uma diminuição mais acentuada da síntese hormonal, a formação do bócio se associa ao $T_4$ baixo, ao $T_3$ baixo e ao TSH elevado, e os pacientes se tornam clinicamente hipotireoidianos.

Nos primeiros estágios do bócio, existe um aumento difuso da glândula, com hiperplasia celular causada pela estimulação do TSH. Mais tarde, existem folículos aumentados, associados a células epiteliais foliculares achatadas e acumulação de tiroglobulina. Essa acumulação ocorre particularmente no bócio por deficiência de iodo, talvez porque a tiroglobulina escassamente iodinizada seja menos facilmente digerida pelas proteases. Como a estimulação do TSH continua, podem se desenvolver nódulos múltiplos em algumas áreas e atrofia e fibrose em outras, produzindo o bócio multinodular (Fig. 20.9).

***Quadro 20.7*** Bócio: causas e mecanismos patogênicos

| Causas | Mecanismos patogênicos |
|---|---|
| **I. Bócio associado ao hipotireoidismo ou eutireoidismo**<br>Deficiência de iodo | Interfere com a biossíntese hormonal |
| Iodo excessivo | Bloqueia a secreção do hormônio |
| Agentes geradores do bócio na dieta ou na água potável | Interfere com a biossíntese hormonal |
| Medicação geradora do bócio<br>Tioamidas: propiltiouracil, metimazol, carbimazol<br>Tiocianatos: nitroprusseto<br>Derivados de anilina: sulfoniluréias, sulfonamidas, ácidos aminossalicílicos, fenilbutazona, aminoglutatimida | Interfere com a biossíntese hormonal |
| Lítio | Bloqueia a secreção do hormônio |
| Distúrbios congênitos<br>Transporte de iodo deficiente<br>Organificação de iodo deficiente devido à ausência ou à redução da peroxidase ou da produção anormal de peroxidase<br>Síntese de uma tireoglobulina anormal<br>Inter-relação anormal da iodotirosina<br>Diminuição da proteólise de tireoglobulina<br>Deficiência da deiodinação da iodotirosina | Vários defeitos na biossíntese hormonal |
| Resistência hipofisária e periférica ao hormônio tireoidiano | ? Defeitos dos receptores |
| **II. Bócio associado ao hipertireoidismo**<br>Doença de Graves | Estimulação da glândula pelo TSH-R [estim] Ac |
| Bócio tóxico multinodular | Hiperfunção autônoma |
| Tumor de célula germinativa | Estimulação da glândula pela GCh |
| Adenoma hipofisário | Superprodução de TSH |
| Tireoidite | Aumento devido à "lesão", infiltração e edema |

Nos pacientes com deficiência grave de iodo, ou com erros metabólicos hereditários, se desenvolve um bócio não-tóxico, porque a secreção hormonal deficiente leva a um aumento na secreção do TSH. A elevação do nível sérico do TSH resulta na hiperplasia tireoidiana difusa. Se a estimulação do TSH for prolongada, a hiperplasia difusa é seguida pela hiperplasia focal com necrose, hemorragia e formação de nódulos. Esses nódulos geralmente variam de nódulos "quentes" que podem captar o iodo e sintetizar a tiroglobulina, a nódulos "frios", que não podem fazê-lo. Nos bócios iniciais, a hiperplasia é dependente do TSH, porém nos estágios avançados, os nódulos se tornam **nódulos autônomos** independentes do TSH. Assim, durante um tempo pode haver uma transição de uma hiperplasia difusa não-tóxica dependente do TSH, para um bócio multinodular tóxico ou não, independente do TSH.

Não se conhece o mecanismo subjacente exato dessa transição para o crescimento e função autônomos. Entretanto, têm sido encontradas mutações de um oncogene *gsp* nos nódulos oriundos de muitos pacientes com bócio multinodular. Tais mutações presumivelmente ocorrem durante a divisão celular induzida pelo TSH. O oncogene *gsp* é o responsável pela ativação das proteínas regulatórias ligantes do GTP ($G_s$) na membrana das células foliculares. Postula-se que a ativação crônica dessa proteína e de seu efetor, a adenililciclase, resulte na proliferação e na hiperfunção da célula tireoidiana, bem como na sua independência do TSH.

### Manifestações clínicas

Após décadas de estimulação de TSH, podem ocorrer enormes hipertrofias e aumentos da glândula. A glândula aumentada pode pesar de 1 a 5 kg e pode produzir dificuldades respiratórias secundárias pela obstrução da traquéia ou disfagia secundária à obstrução do esôfago. Aumentos mais modestos trazem problemas cosméticos.

Alguns pacientes com bócio multinodular também desenvolvem o hipertireoidismo mais tarde na vida (**doença de Plummer**), particularmente após administração de iodeto ou fármacos contendo iodo.

## NÓDULOS E NEOPLASIAS TIREOIDIANOS

Os tumores da tireóide normalmente se apresentam como uma massa única no pescoço. A neoplasia mais comum é o **adenoma folicular**, sendo responsável por 30% de todos os nódulos tireoidianos únicos. Ele é um nódulo único, firme, cinzento ou vermelho, com até 5 cm de diâmetro, completamente envolvido por uma cápsula fibrosa. O tecido tireoidiano normal circundante está comprimido pelo adenoma. Microscopicamente, o adenoma consiste em folículos com aparência normal, com tamanhos variados, algumas vezes associados à hemorragia, fibrose, calcificação e degeneração cística. Ocasionalmente, estão presentes somente as faixas de células foliculares, sem a presença de folículos verdadeiros.

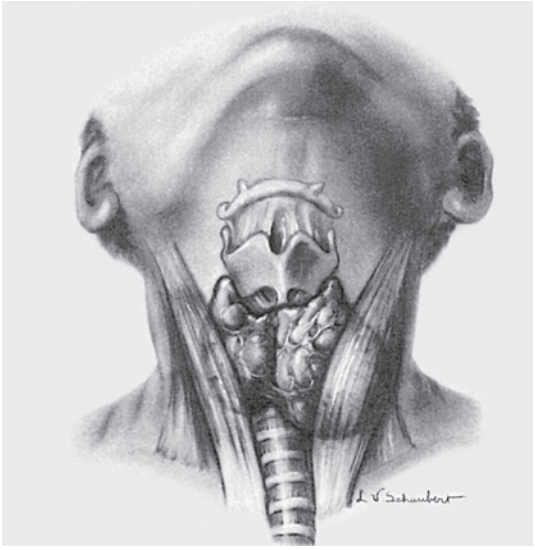


***Fig. 20.9*** **Bócio multinodular.** (Reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7ª ed., McGraw-Hill, 2004.)

A malignização ocorre provavelmente em menos de 10% dos adenomas foliculares.

Os **cânceres tireoidianos** não são freqüentes. A maioria deriva do epitélio folicular e, dependendo da aparência microscópica, é classificada como **carcinoma papilar** ou **folicular**. O principal fator de risco predisponente para o carcinoma tireoidiano epitelial é a exposição à radiação, porém, têm sido reconhecidos fatores genéticos. A maioria dos cânceres papilares e foliculares segue um curso clínico prolongado (15 a 20 anos). O carcinoma papilar metastatiza tipicamente para os linfonodos regionais do pescoço, enquanto o câncer folicular tende a se espalhar através da corrente sanguínea para locais distantes como o osso ou o pulmão. O **carcinoma medular** é uma neoplasia incomum das células C (células parafoliculares) da tireóide que produz calcitonina (ver Cap. 17). Aproximadamente 30% de todos os carcinomas tireoidianos medulares são uma manifestação da neoplasia endócrina múltipla tipo II (NEM-II), herdada de forma autossômica dominante.

## TESTES DA FUNÇÃO TIREOIDIANA ANORMAL EM INDIVÍDUOS CLINICAMENTE EUTIREOIDIANOS

### Aumentos e diminuições das proteínas ligantes dos hormônios

Os aumentos ou diminuições mantidos na concentração de TGB e outras proteínas ligantes tireoidianas no plasma são produzidos por vários estados fisiológicos normais e desordenados, bem como pelas medicações. Eles estão resumidos no Quadro 20.8. Por exemplo, os níveis de TGB estão elevados durante a gravidez e no uso dos contraceptivos orais estrogênicos. Os níveis de TGB estão baixos na síndrome nefrótica e no tratamento com glicocorticóides ou androgênios.

Quando ocorre um aumento sustentado na concentração da TGB e de outras proteínas ligantes, a concentração dos hormônios tireoidianos livres cai temporariamente. Essa queda estimula a secreção do TSH, que então resulta no aumento da produção de hormônio livre. Finalmente, um novo equilíbrio é alcançado, no qual os níveis plasmáticos totais de $T_4$ e $T_3$ estão elevados, mas a concentração de hormônios livres, a taxa de degradação hormonal e a taxa de secreção do TSH estão normais. Portanto, indivíduos que manifestam um aumento sustentado da TGB e de outras proteínas ligantes permanecem eutireoidianos. Quando ocorre uma diminuição sustentada na concentração de TGB e de outras proteínas ligantes, mudanças equivalentes acontecem na direção oposta, e novamente os indivíduos permanecem eutireoidianos.

### Proteínas ligantes hormonais anormais

As mudanças nas concentrações séricas das proteínas ligantes hormonais transtiretinas, ou apenas da albumina, normalmente não causam mudanças significativas nos níveis dos hormônios tireoidianos. Entretanto, têm sido descritas várias síndromes incomuns da **hipertiroxinemia eurotireoidiana familiar**. Na primeira, uma síndrome familiar chamada **hipertiroxinemia eurotireoidiana disalbuminêmica**, existem ligantes anormais de $T_4$ (mas não de $T_3$) para albumina. Na segunda, existe um aumento no nível sérico de transtiretina. Na terceira, existem alterações na transtiretina, uma proteína tetramérica que transporta de 15 a 20% do $T_4$ circulante. As alterações na estrutura da transtiretina produzidas por diferentes pontos de mutações podem aumentar acentuadamente sua afinidade pelo $T_4$. Em algumas famílias, essas mutações na transtiretina são transmitidas hereditariamente de forma autossômica dominante. Em todas essas três síndromes o $T_4$ total está elevado, mas o $T_4$ livre está normal e os pacientes são eutireoidianos. Uma quarta síndrome também foi descrita, na qual existe uma resistência, tanto hipofisária como periférica, ao hormônio tireoidiano. Conforme observado, essa condição pode decorrer de mutações em pontos do gene receptor tireoidiano humano (*hTR-β1*), resultando em receptores nucleares de $T_3$ anormais.

### Efeitos das enfermidades não-tireoidianas e dos medicamentos

Várias enfermidades não-tireoidianas e vários medicamentos inibem a 5′-deiodinase que converte o $T_4$ em $T_3$, resultando em uma diminuição do $T_3$ plasmático. Enfermidades que diminuem a 5′-deiodinase incluem as queimaduras ou os traumas graves, a cirurgia, o câncer avançado, a cirrose, a insuficiência renal, o infarto do miocárdio, a febre prolongada e a privação calórica (jejum, anorexia nervosa, desnutrição). Acredita-se que a diminuição do $T_3$ sérico nas enfermidades não-tireoidianas seja uma alteração fisiológica adaptativa, permitindo que o paciente enfermo conserve energia e proteínas. Os medicamentos que diminuem a 5′-deiodinase incluem glicocorticóides, o propranolol, a amiodarona, o propiltiouracil e os contrastes para a colecistografia (p. ex., ipodato, ácido iopanóico).

Dado que o $T_3$ é o principal hormônio tireoidiano ativo no nível tissular, é surpreendente que pacientes com enfermidades não-tireoidianas leves a moderadas exibam níveis de TSH normais, apesar dos níveis baixos de $T_3$, e não aparentem estar hipotireóideos. Entretanto, tais pacientes mantêm a capacidade de responder a uma redução posterior (ou a um aumento) do $T_3$ sérico, através do aumento (ou diminuição) da secreção hipofisária do TSH. Os pacientes com enfermidades graves (p. ex., aqueles submetidos a transplante de medula óssea para o tratamento da leucemia) podem apresentar uma diminuição da secreção do TSH.

A maior parte dos pacientes com enfermidades não-tireoidianas tem baixos níveis séricos de $T_3$ relacionados com a

***Quadro 20.8*** Efeitos dos estados fisiológicos normais e desordenados, e de medicações sobre as proteínas plasmáticas ligantes dos hormônios da tireóide e os níveis dos hormônios tireoidianos[1]

| Condição | Concentrações de proteínas ligantes | $T_4$, $T_3$, TR plasmáticos totais | $T_4$, $T_3$ e TR plasmáticos livres | TSH plasmático | Estado clínico |
|---|---|---|---|---|---|
| Hipertireoidismo primário | Normais | Altos | Altos | Baixos | Hipertireóideo |
| Hipotireoidismo primário | Normais | Baixos | Baixos | Altos | Hipotireóideo |
| Medicamentos (estrogênios, metadona, heroína, perfenazina, clofibrato), gravidez, hepatites aguda e crônica, porfiria intermitente aguda, tumores produtores de estrogênio, idiopático, hereditário | Altas | Altos | Normais | Normais | Eutireóideo |
| Medicamentos (glicocorticóides, androgênios, danazol, asparaginase), acromegalia, síndrome nefrótica, hipoproteinemia, doença hepática crônica (cirrose), tumores produtores de testosterona, hereditário | Baixas | Baixos | Normais | Normais | Eutireóideo |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.

diminuição da conversão de $T_4$ em $T_3$. Entretanto, em alguns pacientes, a primeira causa do $T_3$ sérico diminuído é a secreção reduzida do $T_4$ pela glândula. Em outros, a ligação do $T_4$ e do $T_3$ pelas proteínas ligantes tireoidianas está diminuída devido à diminuição das concentrações séricas dessas proteínas (Quadro 20.8) e à presença de inibidores da ligação circulantes.

O estado de diminuição do $T_3$ geralmente desaparece com a recuperação da enfermidade ou com a interrupção do medicamento. Entre os pacientes criticamente enfermos com níveis diminuído de $T_3$, os estudos clínicos não demonstraram benefício com a reposição de $T_3$. Visto que a diminuição dos níveis de $T_3$ é difícil de ser interpretada durante a enfermidade aguda, a abordagem diagnóstica deve ser baseada principalmente nos níveis séricos de TSH.

## Doença tireoidiana subclínica

Com o desenvolvimento de testes mais sensíveis da função tireoidiana, está cada vez mais reconhecido que alguns indivíduos clinicamente eutireoidianos apresentam doença tireoidiana subclínica, definida por níveis diminuídos ou elevados de TSH, porém com níveis normais de $T_4$ e $T_3$ circulantes. Muitos indivíduos com doença tireoidiana subclínica apresentam testes de estimulação pelo TRH anormais, porém não se conhece a significância clínica dessas anormalidades bioquímicas.

O **hipotireoidismo subclínico** é definido por um TSH elevado (> 5 mU/ℓ), porém com níveis normais dos hormônios tireoidianos circulantes. Na presença de auto-anticorpos tireoidianos circulantes, aproximadamente 5% dos indivíduos com hipotireoidismo subclínico progridem para o hipotireoidismo evidente a cada ano. O hipotireoidismo subclínico pode estar associado a anormalidades neuropsiquiátricas agudas, e alguns indivíduos relatam uma melhora na sensação de bem-estar quando recebem doses de tiroxina suficientes para a normalização do TSH sérico. Alguns estudos, mas não todos, sugerem que o hipotireoidismo subclínico pode predispor à aterosclerose e ao infarto do miocárdio, particularmente nos pacientes idosos.

O **hipertireoidismo subclínico** é definido por um TSH baixo (< 0,1 mU/ℓ), porém com níveis normais dos hormônios tireoidianos circulantes. Acredita-se que os nódulos tireoidianos autônomos são responsáveis por muitos casos. Vários estudos têm demonstrado anormalidades agudas da contratilidade cardíaca em indivíduos com hipertireoidismo subclínico e um estudo prospectivo demonstrou que indivíduos acima de 65 anos com TSH < 0,1 mU/ℓ apresentavam riscos três vezes maiores de desenvolvimento da fibrilação atrial que aqueles com níveis normais de TSH. O hipertireoidismo subclínico também pode estar associado à perda óssea e à fratura em mulheres na pós-menopausa. Em um estudo prospectivo com mulheres com mais de 65 anos, os riscos de fratura de quadril e de coluna eram de duas a três vezes mais elevados entre aquelas com TSH < 0,1 mU/ℓ (principalmente em decorrência da super-reposição com hormônio tireoidiano) comparadas com aquelas com níveis normais de TSH. A história natural do hipertireoidismo subclínico não é bem conhecida, porém em um estudo com mulheres na pós-menopausa, com hipertireoidismo subclínico endógeno, mais de 50% tiveram níveis de TSH normais após 1 ano de acompanhamento.



## AUTO-AVALIAÇÃO

17. *O que é um bócio?*
18. *Quais são as causas e os mecanismos da formação do bócio?*
19. *Qual é a base para a transição da hiperplasia difusa não-tóxica dependente de TSH, para o bócio multinodular tóxico ou não-tóxico independente do TSH?*
20. *Quão grande pode se tornar uma glândula tireoidiana após décadas de estimulação?*
21. *Quais são os tipos diferentes de câncer de tireóide e suas características?*
22. *Cite algumas condições fisiológicas e fisiopatológicas nas quais o metabolismo tireoidiano está alterado. Como e com quais efeitos?*

**23.** *Qual é o estado tireoidiano global de um paciente com uma diminuição sustentada da globulina ligante da tireóide?*

**24.** *Cite alguns dos fatores que diminuem a atividade da 5'-deiodinase.*

**25.** *Como a enfermidade não-tireoidiana afeta tipicamente os níveis do hormônio tireoidiano?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M.Aagaard, MD*

### CASO 73

*Uma mulher afro-americana de 25 anos se apresentou com uma queixa de perda rápida de peso, apesar de um apetite voraz. O exame físico revelou taquicardia (freqüência do pulso de 110 bpm em repouso), pele fina e úmida, tireóide simetricamente aumentada, um discreto enfraquecimento bilateral dos músculos quadríceps e um tremor fino. Esses achados sugerem fortemente hipertireoidismo.*

Questões

**A.** *Que outros achados da história devem ser esclarecidos?*

**B.** *Que outros achados físicos devem ser pesquisados?*

**C.** *Foram solicitadas as dosagens dos níveis séricos do TSH e da tiroxina livre. Que resultados devem ser esperados?*

**D.** *Quais são as possíveis causas dessa condição da paciente?*

**E.** *Qual é a causa mais comum da condição dessa paciente e qual é a patogenia desse distúrbio?*

**F.** *Qual é a patogenia da taquicardia, da perda ponderal, das mudanças na pele, do bócio e do enfraquecimento muscular dessa paciente?*

### CASO 74

*Uma mulher de 45 anos se apresentou com queixa de fadiga, ganho de peso de 13,6 quilos, independente da dieta, prisão de ventre e menorragia. No exame físico, a tireóide não é palpável; a pele está fria, seca e áspera; as bulhas cardíacas são abafadas e a freqüência do pulso é de 50 bpm. Os exames do reto e da pelve são normais e o sangue oculto nas fezes é negativo. Os achados clínicos sugerem o hipotireoidismo.*

Questões

**A.** *Que outros aspectos da história poderiam ser esclarecidos? Que outros achados poderiam ser pesquisados no exame físico?*

**B.** *Qual é a patogenia dos sintomas da paciente?*

**C.** *Quais exames laboratoriais devem ser solicitados e que resultados devem ser esperados?*

**D.** *Quais são as possíveis causas dessa condição da paciente? Qual a mais provável?*

**E.** *Que outras condições podem estar associadas a este distúrbio?*

### CASO 75

*Uma mulher de 40 anos que emigrou recentemente do Afeganistão foi a um consultório para receber cuidados médicos. Ela se queixava somente de fadiga leve e de depressão. O exame físico revela uma tireóide proeminente, simetricamente aumentada em 2 vezes o tamanho normal. O restante do exame é normal.*

Questões

**A.** *Que outros aspectos da história deverão ser esclarecidos?*

**B.** *Qual é a causa mais provável desse aumento da tireóide da paciente? Qual é o mecanismo patogênico da formação do bócio nessa doença?*

**C.** *Quais exames laboratoriais devem ser solicitados e por quê?*

### CASO 76

*Um homem de 47 anos se apresentou com queixa de nervosismo, dificuldade de concentração, inquietação e insônia. Ele tinha perdido 11,34 quilos nas últimas 6 semanas e se queixava de intolerância ao calor. O exame físico revela um nódulo de 1 cm no lobo esquerdo da tireóide.*

Questões

**A.** *Qual é a explicação mais provável para a condição do paciente?*

**B.** *Quais exames laboratoriais devem ser solicitados para confirmar o diagnóstico? Como você espera que sejam os resultados?*

**C.** *Qual avaliação posterior do nódulo poderia ser efetuada?*

**D.** *Se uma biopsia fosse feita, o que se poderia esperar no resultado do patologista?*

### CASO 77

*Uma mulher de 28 anos retorna para acompanhamento após uma série de exames laboratoriais de rotina que revelam um aumento acentuado do nível de $T_4$ total. A paciente é totalmente assintomática e o exame físico é normal.*

Questões

**A.** *Que condições e medicações poderiam ser responsáveis por esta situação?*

**B.** *Que exames laboratoriais posteriores poderiam ser solicitados?*

**C.** *Se a paciente está grávida, como se pode explicar o elevado nível plasmático de $T_4$ total?*

**D.** *Se vários familiares assintomáticos têm relatado semelhantes resultados de exames laboratoriais, qual é a explicação mais provável do distúrbio da paciente?*

# BIBLIOGRAFIA


## Geral

Ai J *et al*: Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. J Am Acad Dermatol2003;48:641.

Baloch Z *et al*: Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003;13:3.

Braverman LE, Utiger RD (editors): *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 9th ed. LippincottWilliams & Wilkins, 2004.

Dayan CM: Interpretation of thyroid function tests. Lancet 2001;357:619.

Fazio S *et al*: Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. Recent Prog Horm Res 2004;59:31.

Greenspan FS: The thyroid gland. In: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. Greenspan FS, Gardner DG (editors). McGraw-Hill, 2003.

Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001;344:501.

Larsen PT *et al*: Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Wilson JD *et al* (editors). Saunders, 2002.

Murphy E, Williams GR: The thyroid and the skeleton. Clin Endocrinol 2004;61:285.

Tomer Y, Davies TF: Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: From gene mapping to gene function. Endocr Rev 2003;24:694.

## Hipertireoidismo

Bauer DC *et al*: Study of Osteoporotic Fractures Research Group: Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann Intern Med 2001;134:561.

Biondi B *et al*: Effect of thyroid hormone on cardiac function: The relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:968.

Busuttil BE, Frauman AG: Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: The thyrotropin receptor is expressed in extraocular, but not cardiac, muscle tissues. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2315.

Noh JY *et al*: Thyroid-stimulating antibody is related to Graves' ophthalmopathy, but thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Graves' disease. Thyroid 2000;10:809.

Wall J: Extrathyroidal manifestations of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3427.

Wiersinga WM, Prummel MF: Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy—Current understanding. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:501.

## Hipotireoidismo

Bayan CM, Daniels GH: Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996;335:99.

Collu R: Genetic aspects of central hypothyroidism. J Endocrinol Invest 2000;23:125.

LaFranchi S: Congenital hypothyroidism: Etiologies, diagnosis, and management. Thyroid 1999;9:735.

Persani L *et al*: Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3631.

## Bócio

Hegedüs L *et al*: Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. Endo Review 2003;24:102.

Samuels MH: Evaluation and treatment of sporadic nontoxic goiter—Some answers and more questions. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:994.

## Nódulos e neoplasias tireoidianos

Gimm O: Thyroid cancer. Cancer Lett 2001;163:143.

McCaffrey TV: Evaluation of the thyroid nodule. Cancer Control 2000;7:223.

Moretti F *et al*: Molecular pathogenesis of thyroid nodules and cancer. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2000;14:517.

Roman SA: Endocrine tumors: Evaluation of the thyroid nodule. Curr Opin Oncol 2003;15:66.

Shaha AR: Controversies in the management of thyroid nodule. Laryngoscope 2000;110(2 Pt 1):183.

## Testes da função tireoidiana anormal em indivíduos clinicamente eutireoidianos

Bodenner DL, Lash RW: Thyroid disease mediated by molecular defects in cell surface and nuclear receptors. Am J Med 1998;105:524.

Chopra IJ: Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'-triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: Evidence that free triiodo-thyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome. Thyroid 1998;8:249.

Chu JW, Crapo LM: Should mild subclinical hypothyroidism be treated? Am J Med 2002;112:422.

Col NF *et al*: Subclinical thyroid disease: Clinical applications.JAMA 2004; 291:239.

Cooper DS: Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2001;345:260.

Cooper DS: Subclinical thyroid disease: Consensus or conundrum?Clin Endo 2004;60:410.

Diez JJ, Iglesias P: Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: An analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4890.

Imaizumi M *et al*: Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3365.

Kopp P *et al*: Syndrome of resistance to thyroid hormone: Insights into thyroid hormone action. Proc Soc Exp Biol Med 1996;211:49.

McDermott MT, Ridgway EC: Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4585.

Refetoff S: Resistance to thyrotropin. J Endocrinol Invest 2003; 26:770.

Surks MI *et al*: Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291:228.

# Distúrbios do córtex supra-renal

# 21

*Stephen J. McPhee, MD*

Na verdade, a glândula supra-renal é constituída de dois órgãos endócrinos, um recoberto pelo outro. O **córtex supra-renal**, mais externo, secreta vários hormônios esteróides, inclusive os glicocorticóides, como o cortisol, mineralocorticóides, como a aldosterona, e hormônios sexuais, principalmente androgênios. Os glicocorticóides ajudam a regular o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e das gorduras. Os mineralocorticóides ajudam a regular o equilíbrio do $Na^+$ e $K^+$, bem como o volume do líquido extracelular. Os glicocorticóides e mineralocorticóides são essenciais à sobrevivência, mas os androgênios supra-renais desempenham um papel secundário na função reprodutiva. A **medula supra-renal**, mais interna, foi descrita no Cap. 12 e secreta as catecolaminas (epinefrina, norepinefrina e dopamina) e um peptídio vasodilatador potente conhecido como adrenomedulina. As catecolaminas ajudam a preparar o indivíduo para lidar com as situações de emergência. A adrenomedulina ajuda a manter as homeostasias cardiovascular e renal por meio da vasodilatação, diurese e natriurese.

Os principais distúrbios do córtex supra-renal (Quadro 21.1) caracterizam-se pela secreção excessiva ou insuficiente de cada um dos hormônios adrenocorticais: **hipercortisolismo (síndrome de Cushing), insuficiência supra-renal (doença de Addison), hiperaldosteronismo, hipoaldosteronismo** e **excesso de androgênio (síndrome adrenogenital)**.

## ESTRUTURA E FUNÇÃO NORMAIS DO CÓRTEX SUPRA-RENAL

### ANATOMIA

As glândulas supra-renais são órgãos pares localizados na região retroperitonial, nas proximidades dos pólos superiores dos rins (Fig. 21.1). As glândulas são estruturas achatadas em forma de crescente que, em conjunto, normalmente pesam cerca de 8 a 10 g. Cada glândula está recoberta por cápsulas fibrosas tensas e circundadas por gordura. O fluxo sanguíneo das glândulas supra-renais é abundante.

Ao exame macroscópico, cada glândula consiste em duas camadas concêntricas: a camada periférica amarela é o **córtex supra-renal**, e a camada central castanho-avermelhada é a **medula supra-renal**. Em alguns casos, os tecidos do córtex supra-renal são encontrados em outros locais, geralmente perto do rim ou ao longo do trajeto percorrido pelas gônadas durante sua descida embrionária (Fig. 21.1).

### HISTOLOGIA

O córtex supra-renal pode ser subdividido em três camadas concêntricas: zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticular (Fig. 21.2). A **zona glomerulosa** é a camada mais externa e está localizada imediatamente abaixo da cápsula. As células dessa camada têm configuração colunar ou piramidal e estão firmemente compactadas em grupos arredondados ou arqueados, circundados por capilares. Essas células secretam **mineralocorticóides**, principalmente a **aldosterona**. A **zona fasciculada** é a camada intermediária do córtex. As células dessa camada têm formato poligonal e estão dispostas em cordões ou colunas retilíneas com espessura de uma ou duas células, que se estendem em ângulos retos até a cápsula com capilares intercalados. A **zona reticular** é a camada mais interna do córtex, está situada entre a zona fasciculada e a medula supra-renal, e constitui 7% da massa total da glândula. As células da zona reticular são menores do que as últimas duas e estão dispostas em cordões irregulares ou entrelaçadas em uma trama. As células das zonas fasciculada e reticular secretam **glicocorticóides** (principalmente **cortisol** e **corticosterona**) e **hormônios sexuais** (principalmente **androgênios**, como a **diidroepiandrosterona**). A ultra-estrutura dos três tipos de células adrenocorticais é semelhante à das outras células que sintetizam os esteróides no corpo.

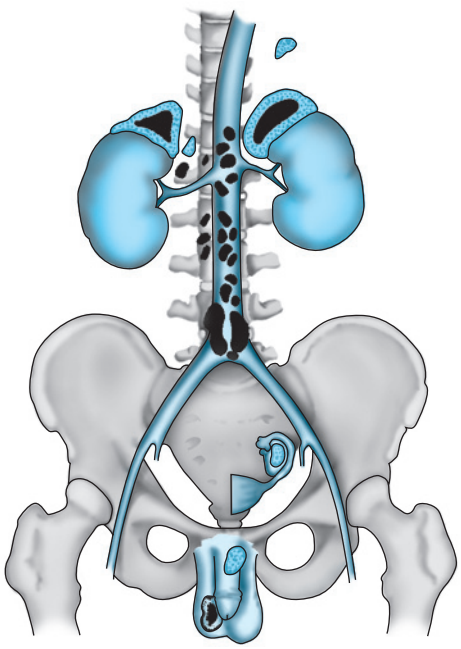


***Fig. 21.1*** Glândulas supra-renais humanas. Observe a localização da supra-renal no pólo superior de cada rim. Os tecidos do córtex supra-renal estão pontilhados, enquanto os tecidos da medula encontram-se em preto. A figura também mostra as localizações extra-supra-renais nas quais se encontram ocasionalmente tecidos corticais e medulares. (Reproduzido, com autorização, de Forsham PH: The supra-renal cortex. Em *Textbook of Endocrinology*, 4ª ed., Williams RH [editor]. Saunders, 1968.)

***Quadro 21.1*** Principais doenças das glândulas supra-renais

**Hiperfunção cortical**
Hiperplasia bilateral
- Excesso de ACTH (afeta principalmente as zonas fasciculada e reticular)
- Deficiências enzimáticas

Adenoma
- Hiperaldosteronismo primário (zona glomerulosa)
- Hipercortisolismo (síndrome de Cushing) (zona fasciculada)
- Virilização (zona reticular)

Carcinoma
- Síndrome de Cushing
- Virilização
- Feminização (rara)

**Hipofunção cortical**
Destruição bilateral das glândulas supra-renais (doença de Addison)
- Auto-imune
- Infecções
  - Tuberculose
  - Histoplasmose
  - Relacionada com a AIDS (CMV, complexo *Mycobacterium avium* disseminado)
- Isquemia, choque
  - Bacteriemia (meningococos, pseudomonas)
- Hemorragia, tratamento anticoagulante
- Tumor metastático (carcinoma de pulmão, outros carcinomas, sarcoma de Kaposi)

**Hiperfunção medular**
- Feocromocitoma
- Hiperplasia (rara)
- Outras: ganglioneuroma, neuroblastoma

**Hipofunção medular**

Os hormônios esteróides produzidos são moléculas lipossolúveis de baixo peso molecular que podem difundir-se livremente pelas membranas celulares.

# FISIOLOGIA DO CÓRTEX SUPRA-RENAL NORMAL

## *1. Glicocorticóides*

### Síntese, ligação protéica e metabolismo dos glicocorticóides

O cortisol e a corticosterona são descritos como glicocorticóides porque aumentam a captação da glicose pelo fígado ao estimularem o catabolismo das gorduras e proteínas periféricas para fornecer substrato à gliconeogênese hepática. Ajudam a regular o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e das gorduras. Esses hormônios atuam em quase todas as células do organismo.

#### A. Síntese e Ligação às Proteínas Plasmáticas

Os principais glicocorticóides secretados pelo córtex supra-renal são o cortisol e a corticosterona. A Fig. 21.3 ilustra as etapas da biossíntese desses hormônios.

O cortisol e a corticosterona são secretados em sua forma livre, mas circulam ligados às proteínas plasmáticas. Esses hormônios ligam-se principalmente à **globulina de ligação dos corticosteróides** (**GLC** ou **transcortina**) e, em menores quantidades, à albumina. A ligação às proteínas serve principalmente à distribuição e liberação dos hormônios nos tecidos-alvo, mas também retarda sua depuração metabólica e evita flutuações extremas dos níveis dos glicocorticóides durante a secreção intermitente pela glândula.

#### B. Globulina de Ligação dos Corticosteróides (GLC)

A **GLC** (peso molecular de cerca de 50.000) é uma α-globulina sintetizada no fígado. A produção dessa globulina aumenta na gravidez, durante o tratamento com estrogênio ou anticoncepcionais orais, no hipertireoidismo, no diabetes, em algumas doenças hematológicas e na hipersecreção excessiva familiar de GLC. Quando o nível da GLC aumenta, mais cortisol fica ligado, e os níveis livres desse hormônio diminuem temporariamente. Tal redução estimula a secreção da adrenocorticotrofina hipofisária (ACTH), e a produção do cortisol aumenta. Por fim, o nível do cortisol livre e a secreção do ACTH voltam ao normal, mas em patamares altos de cortisol ligado às proteínas. A produção da GLC diminui na cirrose, na síndrome nefrótica, no hipotireoidismo, no mieloma múltiplo e na deficiência familiar dessa globulina. Quando o nível da GLC diminui, ocorrem alterações em sentido contrário.

#### C. Glicocorticóides Livres e Ligados

Normalmente, cerca de 96% do cortisol circulante ficam ligados à GLC e 4% são livres. O hormônio ligado às proteínas é inativo. O hormônio livre é fisiologicamente ativo. O nível normal de cortisol plasmático total pela manhã varia de 5 a 20 μg/dℓ (140 a 550 nmol/ℓ). Como o cortisol está mais amplamente ligado às proteínas do que a corticosterona, sua meia-vida na circulação (cerca de 60 a 90 min) é mais longa do que a deste último hormônio (cerca de 50 min).

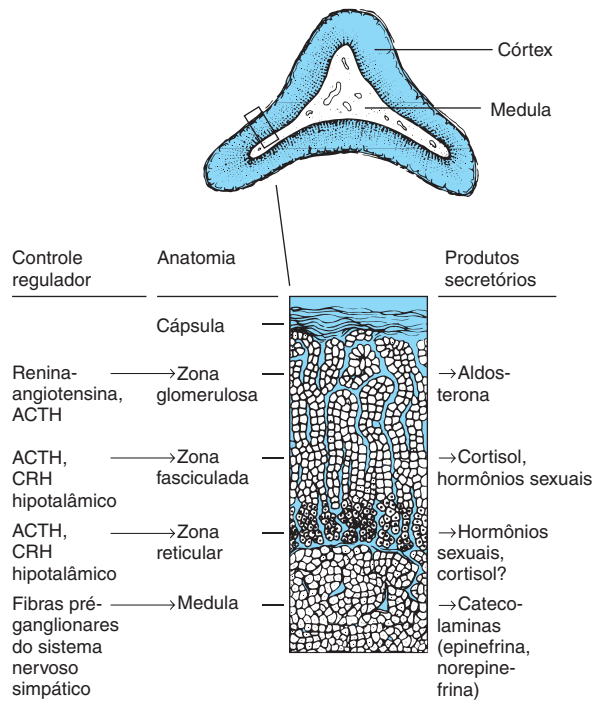
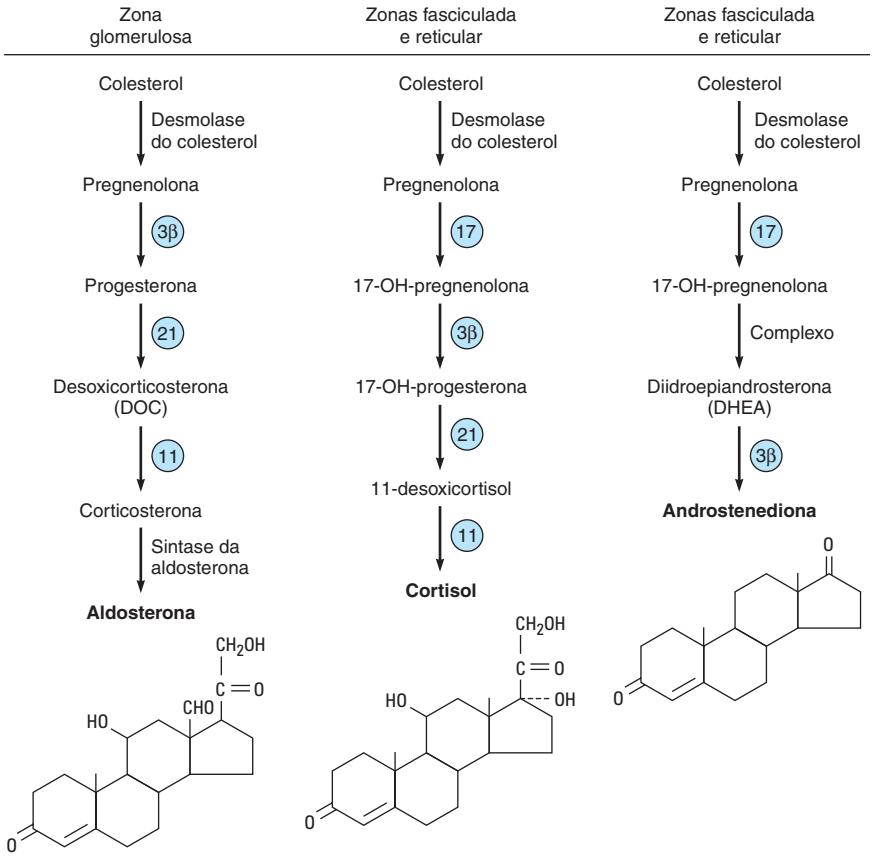



***Fig. 21.2*** Anatomia, controle da regulação e produtos secretórios das glândulas supra-renais. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P e Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed., publicado originalmente pela Appleton & Lange. Direitos autorais © 1998, McGraw-Hill Companies, Inc.)

A




B

| Nome comum | P450 | CYP |
|---|---|---|
| Desmolase do colesterol; enzima de clivagem da cadeia lateral | P450SCC | CYP11A1 |
| Desidrogenase dos 3β-hidroxisteróides (3β) | ... | ... |
| 17α-hidroxilase, 17,20-liase (17) | P450C17 | CYP17 |
| 21β-hidroxilase (21) | P450C21 | CYP21A2 |
| 11β-hidroxilase (11) | P450C11 | CYP11B1 |
| Sintase da aldosterona | P450C11AS | CYP11B2 |

***Fig. 21.3*** **A**: vias metabólicas simplificadas da síntese dos esteróides nas diferentes zonas do córtex supra-renal. Observe as diferenças nos tipos de enzimas necessárias e as diversas ordens das reações enzimáticas em cada zona. **B**: enzimas envolvidas na síntese dos esteróides. Quatro das cinco enzimas envolvidas são citocromos P450, geralmente descritos pelos números do seu citocromo (CYP), como se observa nesta figura.

### D. Metabolismo

Os glicocorticóides são metabolizados no fígado e conjugados com o glicuronídio ou grupos sulfato. Os metabólitos conjugados inativos são excretados na urina e nas fezes. O metabolismo do cortisol mostra-se reduzido na lactência, idade avançada, gravidez, doenças hepáticas crônicas, hipotireoidismo, anorexia nervosa, pós-operatório, inanição e em outras situações de estresse fisiológico significativo. O catabolismo do cortisol fica aumentado na tireotoxicose. Em vista da sua ligação ávida às proteínas e ao metabolismo extensivo antes da excreção, menos de 1% do cortisol secretado aparece na urina em sua forma livre.

## Regulação da secreção

### A. Hormônio Adrenocorticotrófico e Hormônio de Liberação da Corticotrofina

A secreção dos glicocorticóides é regulada predominantemente pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), um polipeptídio de 39 aminoácidos secretado pela adenoipófise (parte anterior da hipófise). Na circulação, sua meia-vida é muito curta (cerca de 10 min), sendo desconhecido o local onde o hormônio é catabolizado. O ACTH regula a secreção basal dos glicocorticóides e o aumento da secreção provocado pelo estresse.

O ACTH é regulado pelo SNC e pelo hipotálamo por meio do hormônio de liberação da corticotrofina (CRH), um polipeptídio de 41 aminoácidos secretado pela eminência mediana do hipotálamo. A secreção do CRH pelo hipotálamo é regulada por vários neurotransmissores (Fig. 21.4). O hipotálamo está sujeito às influências reguladoras originadas de outras partes do cérebro, inclusive o sistema límbico. O CRH é transportado pelos vasos portal-hipofisários até a adenoipófise. Nessa glândula, o CRH estimula o aumento imediato da secreção do ACTH, o que resulta no aumento transitório da secreção de cortisol pelas supra-renais.

O controle das secreções do ACTH e CRH depende de três componentes: secreção intermitente e ritmo diurno do ACTH; respostas do eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal ao estresse; e inibição da secreção do ACTH pelo *feedback* negativo do cortisol.

## B. Secreção Intermitente e Ritmo Diurno do ACTH

O ACTH é secretado em rajadas intermitentes ao longo de todo o dia, depois de um ritmo diurno (circadiano) com picos de secreção mais comuns nas primeiras horas da manhã e menos freqüentes ao anoitecer (Fig. 21.5). Em condições normais, o nível máximo do cortisol plasmático ocorre entre 6 h e 8 h (durante o sono, pouco antes do despertar), e a concentração mínima em torno das 12 h. O ritmo diurno da secreção do ACTH persiste nos pacientes com insuficiência supra-renal tratados com doses de manutenção dos glicocorticóides, mas é suprimido na síndrome de Cushing. O ritmo diurno também é modificado pelas alterações dos padrões de sono, de exposição à luz ou escuridão, ou da ingestão alimentar; pelo estresse físico, como doenças graves, cirurgia, traumatismo ou inanição; pelo estresse psicológico, inclusive ansiedade extrema, depressão e mania; pelos distúrbios do SNC e da hipófise; pelas doenças hepáticas e por outros distúrbios que interferem no metabolismo do cortisol; pela insuficiência renal crônica; pelo alcoolismo e pelos fármacos anti-serotoninérgicos, como a ciproeptadina.

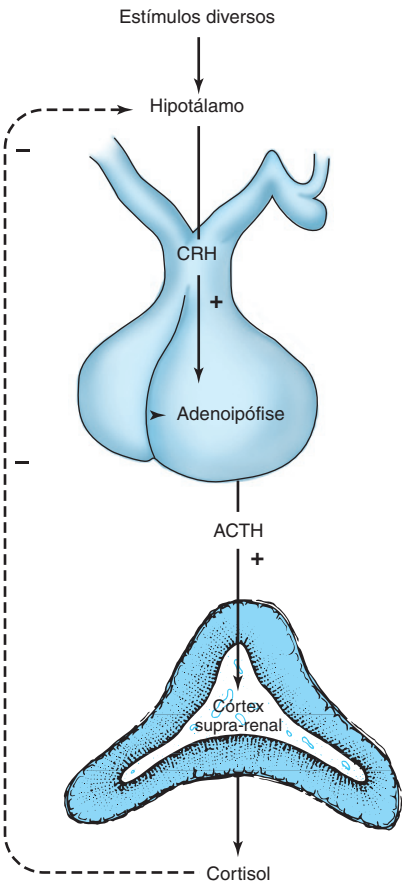



***Fig. 21.4*** Mecanismo do *feedback* da secreção do ACTH-glicocorticóide. As setas indicam estimulação e as linhas tracejadas assinalam inibição. (Reproduzido, com autorização, de Junqueira LC e Carneiro J: *Basic Histology*, 10ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

Normalmente, a concentração plasmática do ACTH pela manhã é de cerca de 25 pg/mℓ (5,5 pmol/ℓ). A Fig. 21.6 relaciona os níveis plasmáticos do ACTH e do cortisol em condições normais e em diversos estados patológicos.

## C. Resposta ao Estresse

As secreções do ACTH e cortisol plasmáticos também são estimuladas por diversos tipos de estresse. O estresse emocional (p. ex., medo e ansiedade) e as lesões físicas ou os distúrbios fisiológicos (como cirurgia ou hipoglicemia) liberam CRH pelo hipotálamo e, desse modo, estimulam a secreção do ACTH pela hipófise, o que provoca um aumento transitório da secreção do cortisol (Fig. 21.7). Se o estresse for prolongado, poderá haver a supressão do ritmo diurno normal de secreção do ACTH e cortisol.

A resposta do ACTH e do cortisol ao estresse está suprimida na síndrome de Cushing, mas fica exacerbada depois da adrenalectomia. As catecolaminas circulantes — epinefrina e norepinefrina — não aumentam a secreção do ACTH.

## D. *Feedback* Negativo

A secreção do ACTH é inibida por *feedback* negativo exercido pelos níveis circulantes altos do cortisol livre. Essa inibição por *feedback* ocorre na hipófise e no hipotálamo (Fig. 21.4).

Os níveis crescentes do cortisol plasmático inibem a secreção do ACTH pela hipófise, tanto por meio da inibição da liberação do CRH pelo hipotálamo como por interferir na ação ativadora desse hormônio na hipófise. A redução do nível plasmático do ACTH provoca um declínio da secreção do cortisol pelas supra-renais. Por outro lado, a redução do nível plasmático do cortisol estimula a secreção do ACTH. Na insuficiência supra-renal crônica, há o aumento expressivo das taxas de síntese e secreção do ACTH.

A secreção do ACTH também é inibida pelo tratamento prolongado com corticóides exógenos conforme a potência da ação glicocorticóide. Quando o tratamento prolongado com corticóide é interrompido, a glândula supra-renal fica atrofiada e não consegue responder aos estímulos normais, correndo o paciente risco de desenvolver insuficiência supra-renal aguda. A hipófise pode não conseguir secretar quantidades normais de ACTH por mais de um mês provavelmente em virtude da síntese reduzida desse hormônio. Em seguida, há um lento aumento do ACTH até níveis normais ou supranormais (Fig. 21.8). A concentração supranormal do ACTH estimula a secreção dos glicocorticóides pelas supra-renais, e a inibição por *feedback* reduz gradativamente o nível desse hormônio ao normal. O risco de insuficiência supra-renal aguda depois da interrupção repentina do tratamento com corticóide pode ser evitado pela redução lenta e progressiva da dose do fármaco durante um período longo (ou pela substituição por um esquema posológico em dias alternados, antes de iniciar a redução da dose).

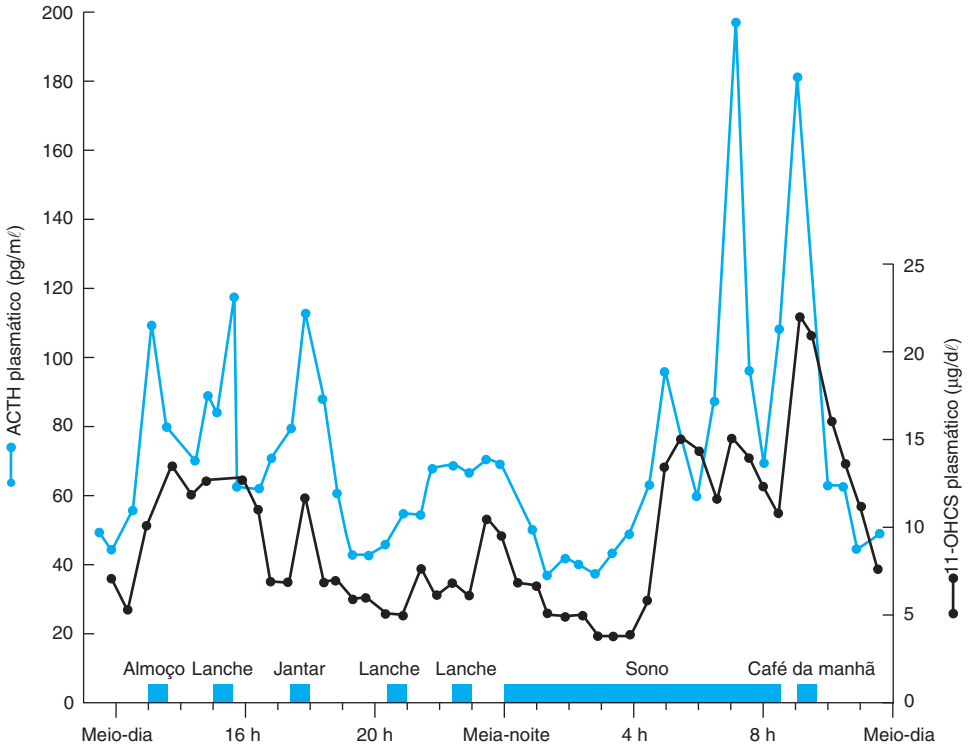



***Fig. 21.5*** **Variações dos níveis plasmáticos do ACTH e dos glicocorticóides (11-OHCS) ao longo do dia. Observe as elevações mais acentuadas do ACTH e dos glicocorticóides nas primeiras horas da manhã, pouco antes do despertar.** (Reproduzido, com autorização, de Krieger DT *et al.*: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. J Clin Endocrinol Metab 1971;32:266.)

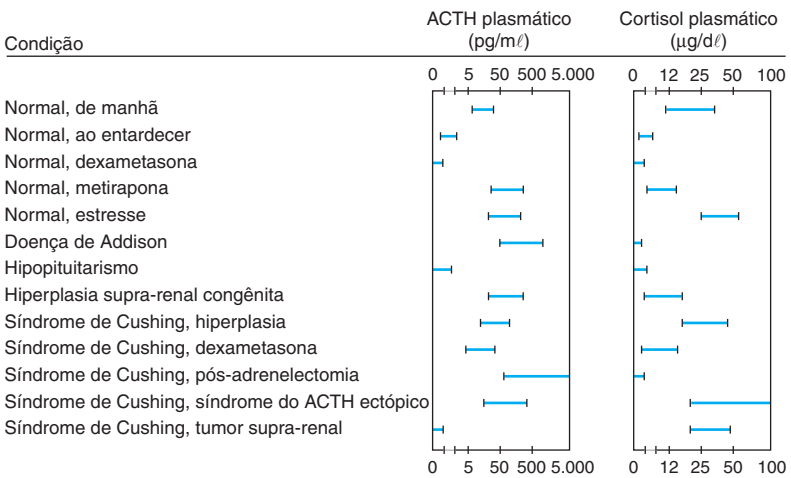



***Fig. 21.6*** **Concentrações plasmáticas do ACTH e do cortisol em várias situações clínicas.** (Reproduzido, com autorização, de Liddle G: The supra-renal cortex. Em *Textbook of Endocrinology*, 5ª ed., Williams RH [editor]. Saunders, 1974.)

## E. Efeitos do ACTH nas Supra-renais

O ACTH circulante liga-se aos receptores de grande afinidade existentes nas membranas das células do córtex supra-renal, ativa a adenililciclase, aumenta o nível intracelular do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) e estimula a síntese da enzima que converte o colesterol em precursores dos hormônios esteróides. Os aumentos da síntese e secreção dos glicocorticóides começam dentro de alguns minutos.

A hipersecreção ou administração exógena prolongada do ACTH provocam hiperplasia e hipertrofia das zonas fasciculada e reticular. Por outro lado, a deficiência crônica do ACTH causa atrofia das supra-renais.

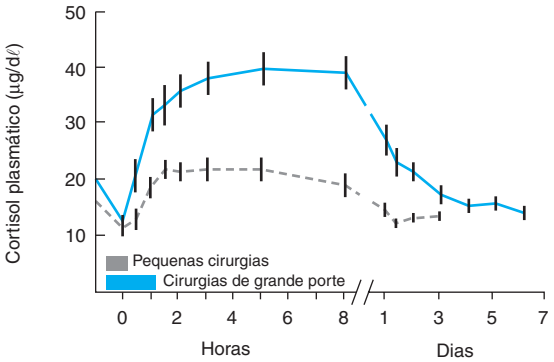



***Fig. 21.7*** Respostas do cortisol plasmático a uma cirurgia de grande (linha ininterrupta) e a uma de pequeno porte (linha tracejada) em indivíduos normais. Nos dois casos, estão expressos os valores médios e os erros-padrão referidos a 20 pacientes. (Reproduzido, com autorização, de Plumpton FS, Besser GM e Cole P: Anesthesia 1969;24:3.)

## Mecanismo de ação

Os efeitos fisiológicos dos glicocorticóides nos diversos tecidos são atribuídos à sua ligação aos receptores específicos presentes no citossol. Em seguida, os complexos formados por hormônio-receptor entram no núcleo, ligam-se ao DNA nuclear e estimulam a transcrição do DNA, a produção dos mRNA e a síntese das proteínas. Desse modo, as enzimas e outras proteínas produzidas medeiam a resposta aos glicocorticóides, que podem ser inibitórias ou excitatórias, dependendo do tecido afetado. Os receptores dos glicocorticóides no citossol estão presentes em quase todos os tecidos e são muito semelhantes. Contudo, as proteínas produzidas são muito diferentes, tendo em vista a expressão de genes diferentes por cada célula dos tecidos-alvo.

## Efeitos

Os efeitos fisiológicos dos glicocorticóides nos tecidos-alvo estão resumidos no Quadro 21.2. Na maioria dos tecidos, os glicocorticóides produzem um efeito catabólico, estimulando a decomposição das proteínas e gorduras para fornecer substratos ao metabolismo intermediário. Contudo, os glicocorticóides produzem um efeito sintético no fígado, estimulando a captação e utilização dos carboidratos (na síntese da glicose e glicogênio), aminoácidos (na síntese do RNA e das enzimas protéicas) e ácidos graxos (como fonte de energia).

Durante o jejum, os glicocorticóides ajudam a manter os níveis plasmáticos da glicose por vários mecanismos (Quadro 21.2). Nos tecidos periféricos, esses hormônios antagonizam os efeitos da insulina. Os glicocorticóides inibem a captação da glicose nos músculos e no tecido adiposo. O cérebro e coração são poupados desse antagonismo, e o fornecimento adicional de glicose ajuda esses órgãos vitais a lidar com o estresse. Nos pacientes diabéticos, o antagonismo da insulina pode dificultar o controle da glicemia, aumentar os níveis plasmáticos dos lipídios e favorecer a produção dos corpos cetônicos. Contudo, nos indivíduos sem diabetes, a elevação da glicemia estimula o

***Quadro 21.2*** Efeitos dos glicocorticóides

| Tecido-alvo | Efeito | Mecanismo |
|---|---|---|
| Músculo | Catabólico | Inibem a captação e o metabolismo da glicose<br>Reduzem a síntese protéica<br>Aumentam a liberação dos aminoácidos e lactato |
| Tecido adiposo | Lipolítico | Estimulam a lipólise<br>Aumentam a liberação de AGL e glicerol |
| Fígado | Sintético | Aumentam a gliconeogênese<br>Aumentam a síntese e o armazenamento do glicogênio<br>Aumentam a atividade da glicose-6-fosfatase<br>Aumentam a glicemia |
| Sistema imune | Supressor | Reduzem as contagens dos linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos circulantes<br>Inibem a produção de interleucina-2 pelos linfócitos T<br>Interferem no processamento dos antígenos, produção de anticorpos e eliminação |
| | Antiinflamatórios | Reduzem a migração dos neutrófilos, monócitos e linfócitos para os focos da lesão |
| | Outros | Estimulam a liberação dos neutrófilos pela medula<br>Interferem na migração dos neutrófilos para fora do compartimento vascular |
| Aparelho cardiovascular | Aumento do débito cardíaco<br>Aumento do tônus vascular periférico | |
| Rins | Aumentam a taxa de filtração glomerular<br>Facilitam a regulação do equilíbrio hidreletrolítico | |
| Outros | Ação permissiva<br>Resistência ao estresse<br>Antagonismo da insulina | Aumentam a glicemia |

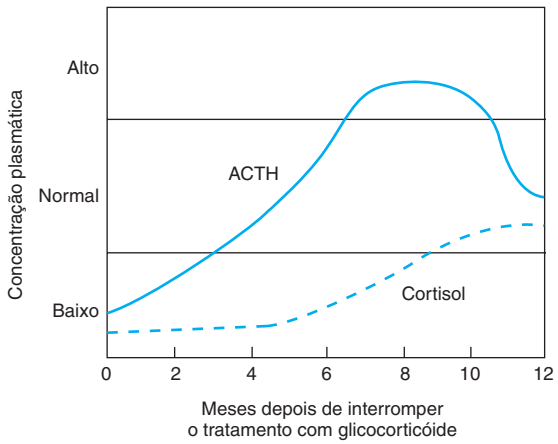



***Fig. 21.8*** Padrão das concentrações plasmáticas do ACTH e cortisol dos pacientes que se recuperam do tratamento diário prolongado com doses altas de glicocorticóides. (Cortesia de R. Ney.)

aumento compensatório da secreção de insulina, que impede essas alterações metabólicas.

Níveis baixos de glicocorticóides são necessários à ocorrência de outros processos metabólicos (**ação permissiva**). Por exemplo, os glicocorticóides devem estar presentes para que as catecolaminas produzam seus efeitos calorigênicos, lipolíticos, vasopressores e broncodilatadores, bem como para que o glucagon aumente a gliconeogênese hepática.

Os glicocorticóides também são necessários à resistência aos diferentes tipos de estresse. Na verdade, a secreção aumentada do ACTH hipofisário e a elevação subseqüente dos glicocorticóides circulantes depois das lesões são essenciais à sobrevivência. Os pacientes hipofisectomizados ou adrenalectomizados tratados apenas com doses de manutenção dos glicocorticóides podem morrer, caso sejam expostos a essas condições de estresse. As razões disso não são claras, mas podem estar relacionadas com as interações entre os glicocorticóides e as catecolaminas na manutenção da reatividade vascular e mobilização dos ácidos graxos livres como fonte de energia para as situações de emergência.

## AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Quais são as camadas histológicas do córtex supra-renal e que esteróides elas secretam?*
2. *Quais são as três ações propostas para as proteínas de ligação dos esteróides?*
3. *Em quais situações a globulina de ligação dos corticóides fica aumentada e em quais fica reduzida?*
4. *Em quais situações o metabolismo do cortisol fica aumentado e em quais fica reduzido?*
5. *Descreva o ritmo diurno de secreção do ACTH e cite as situações nas quais se mostra alterado.*
6. *Quais respostas ao estresse estimulam a secreção do ACTH?*
7. *Descreva o controle do eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal por* feedback *negativo.*
8. *Descreva os principais efeitos fisiológicos dos glicocorticóides.*

## *2. Mineralocorticóides*

### Síntese, ligação protéica e metabolismo

As principais funções dos mineralocorticóides são regular a excreção do $Na^+$ e manter o volume intravascular normal. Contudo, além dos mineralocorticóides, outros fatores afetam a excreção do $Na^+$, como a taxa de filtração glomerular, o peptídio natriurético atrial, a presença de um diurético osmótico e as alterações da reabsorção tubular desse cátion, não reguladas pelos mineralocorticóides.

#### A. Síntese

A **aldosterona** é o principal mineralocorticóide secretado pelas supra-renais. A desoxicorticosterona também possui discreta atividade mineralocorticóide assim como a corticosterona.

#### B. Ligação às Proteínas

A aldosterona liga-se às proteínas plasmáticas (albumina e globulina de ligação dos corticosteróides) em menores quantidades do que os glicocorticóides. Em condições normais, a quantidade de aldosterona secretada é pequena (cerca de 0,15 mg/24 h). A concentração plasmática média normal da aldosterona (livre e ligada às proteínas) é de 0,006 μg/dℓ (0,17 nmol/ℓ). A fração livre do hormônio constitui 30 a 40% do total.

#### C. Metabolismo

A meia-vida da aldosterona é curta (cerca de 20 a 30 min), o hormônio é catabolizado principalmente no fígado, e seus metabólitos são excretados na urina. Menos de 1% da aldosterona secretada é excretado na urina em sua forma livre.

### Regulação

A secreção da aldosterona é regulada principalmente pelo sistema renina-angiotensina, mas também pelo ACTH hipofisário e pelos eletrólitos plasmáticos $Na^+$ e $K^+$.

#### A. Regulação pelo Sistema Renina-angiotensina

O **sistema renina-angiotensina** regula a secreção da aldosterona por *feedback* (Fig. 21.9). A **renina** é uma enzima proteolítica formada a partir de uma proteína maior conhecida como **pró-renina**. Nos seres humanos, a pró-renina contém 406 aminoácidos, enquanto a renina tem 292 resíduos e peso molecular de 37.325. A renina é excretada pelas células justaglomerulares dos rins em resposta às reduções da pressão de perfusão renal e aumentos reflexos da atividade neural dos rins. Quando chega à circulação, atua no **angiotensinogênio** (uma $\alpha_2$-globulina secretada no fígado) para formar **angiotensina I**, um decapeptídio. No pulmão e em outros tecidos, a angiotensina I é convertida em **angiotensina II** (um octapeptídio) pela **enzima conversora da angiotensina (ECA)**. A angiotensina II liga-se aos receptores da membrana das células da zona glomerulosa e estimula a síntese e secreção da aldosterona. Esse último hormônio promove a retenção de $Na^+$ e água, bem como causa a expansão do volume plasmático que suprime a secreção da renina. Na posição de decúbito, há um ritmo diurno de secreção de aldosterona e renina, e os níveis mais altos ocorrem nas primeiras horas da manhã, antes do despertar.

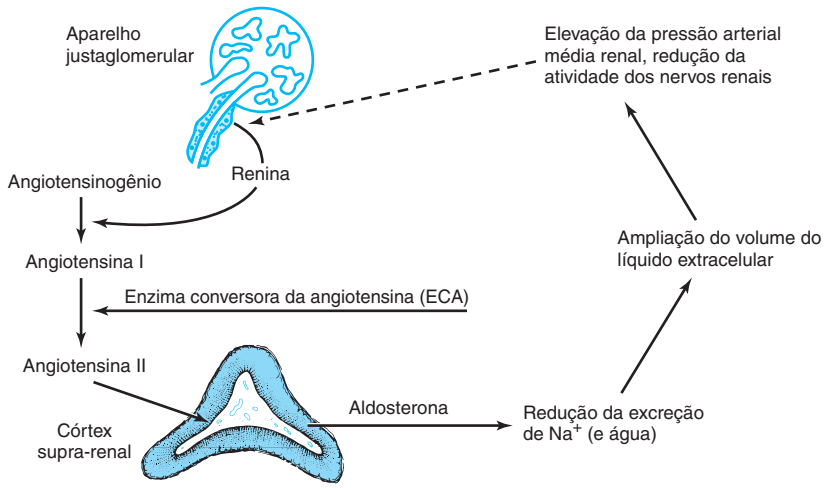



***Fig. 21.9*** Mecanismo de *feedback* do controle da secreção da aldosterona. A seta tracejada indica inibição. (Redesenhado e reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

Entre os estímulos fisiológicos necessários a que o sistema renina-angiotensina aumente a secreção de aldosterona, estão os fatores que reduzem a perfusão renal, como a contração do volume do líquido extracelular, restrição dietética de $Na^+$ e reduções da pressão vascular intra-arterial (p. ex., secundárias à hemorragia ou postura ereta). Outros estados patológicos menos comuns que diminuem a perfusão renal são as estenoses das artérias renais, distúrbios que provocam perda salina, insuficiência cardíaca congestiva e estados de hipoproteinemia (cirrose hepática ou síndrome nefrótica). Esses distúrbios aumentam a secreção de renina e causam **hiperaldosteronismo secundário**.

### B. Regulação pelo ACTH

O ACTH também estimula a secreção dos mineralocorticóides. Mais ACTH é necessário para estimular a secreção dos mineralocorticóides do que dos glicocorticóides, mas a quantidade necessária ainda fica dentro da variação normal do ACTH secretado. Entretanto, o efeito desse hormônio na secreção da aldosterona é transitório. Mesmo se a secreção do ACTH permanecesse elevada, a produção de aldosterona cairia ao normal dentro de 48 h, talvez porque a secreção de renina diminui em resposta à hipervolemia.

### C. Regulação pelos Eletrólitos Plasmáticos

O aumento da concentração plasmática do $K^+$ — ou a redução do $Na^+$ plasmático — estimula a secreção de aldosterona. Embora alterações discretas do $K^+$ plasmático ($\leq 1$ mEq/$\ell$) produzam algum efeito, são necessárias alterações expressivas do $Na^+$ plasmático (reduções de cerca de 20 mEq/$\ell$) para estimular a secreção de aldosterona. A depleção do $Na^+$ aumenta a afinidade e o número de receptores da angiotensina II nas células do córtex supra-renal.

## Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da aldosterona é complexo e ainda não foi totalmente esclarecido.

Assim como outros hormônios esteróides, a aldosterona atua por meio da ligação a um receptor de mineralocorticóide presente no citossol. Em seguida, o complexo esteróide-receptor entra no núcleo da célula-alvo e aumenta a transcrição do DNA, indução do mRNA e estimulação da síntese protéica pelos ribossomos. As proteínas estimuladas pela aldosterona produzem dois efeitos: uma ação rápida de aumento da atividade dos canais de sódio epiteliais (CNaE) causado pela inserção crescente destes canais dentro da membrana celular a partir do local de armazenamento no citossol; e um efeito mais lento de estimulação da síntese dos CNaE. Um dos genes ativados pela aldosterona é o da cinase regulada pelos glicocorticóides séricos (*sgk*), uma proteinocinase de serina-treonina. O produto do gene *sgk* aumenta a atividade dos CNaE (Fig. 21.10). A aldosterona também aumenta os mRNA para as três subunidades que constituem os CNaE. Além dos seus efeitos no *sgk* e nos CNaE, a aldosterona ativa e inibe os genes de outras proteínas. O mecanismo exato pelo qual essas proteínas aumentam a reabsorção do $Na^+$ ainda não foi esclarecido.

O fato de que o principal efeito da aldosterona no transporte de $Na^+$ demora 10 a 30 min para começar e ainda mais para atingir seu nível máximo indica que ele dependa da síntese de novas proteínas por mecanismo genômico. Contudo, a aldosterona também se liga diretamente aos receptores específicos da membrana, que mostram grande afinidade por este hormônio; por uma ação não-genômica rápida, a aldosterona aumenta a atividade dos permutadores de $Na^+$-$K^+$ da membrana e eleva o $Na^+$ intracelular.

## Efeitos

Entre os órgãos-alvo dos mineralocorticóides, estão os rins, o intestino grosso, o duodeno bem como as glândulas salivares e sudoríparas. Nos túbulos renais distais e ductos coletores, a aldosterona para estimular a permuta de $Na^+$ pelo $K^+$ e $H^+$, causar retenção de $Na^+$ e diurese de $K^+$, bem como aumentar a acidez da urina. Em outros tecidos, esse hormônio aumenta a reabsorção do $Na^+$ presente nas secreções do intestino grosso, na saliva e no suor. Os mineralocorticóides também podem aumentar o $K^+$ e reduzir as concentrações do $Na^+$ nos músculos e nas células cerebrais. Nas células não-epiteliais, como as mononucleares do sangue periférico, a aldosterona pode estimular a saída do $Mg^{2+}$ em troca pelo $Na^+$. A ação da aldosterona nas

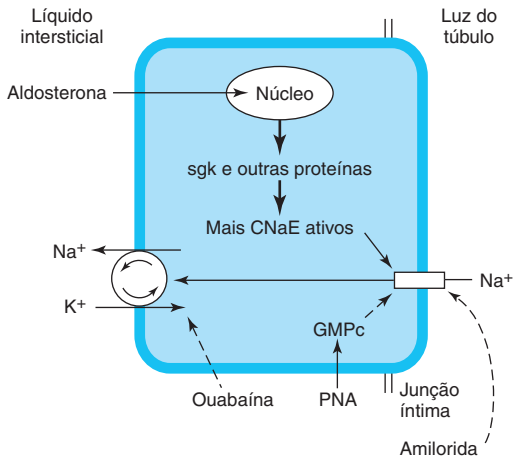



***Fig. 21.10*** Mecanismo de ação da aldosterona em uma célula epitelial do ducto coletor dos túbulos renais. Nos rins, a aldosterona atua predominantemente na célula principal dos ductos coletores. Sob a influência da aldosterona, quantidades maiores de $Na^+$ são trocadas pelo $K^+$ e $H^+$ nos túbulos renais, acarretando a diurese de $K^+$ e o aumento da acidez urinária. O $Na^+$ entra pelos canais de sódio epiteliais (CNaE) da membrana apical e é bombeado para o líquido intersticial pelas $Na^+$-$K^+$-ATPases na membrana basolateral. A aldosterona estimula o genoma a produzir *sgk* e outras proteínas, e a quantidade de CNaE aumenta. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

células epiteliais do plexo coróide altera a composição do líquido cefalorraquidiano de forma a contribuir para a regulação da pressão arterial. No coração, estudos demonstraram que a aldosterona estimula a remodelação cardíaca bem como as fibroses intersticial e perivascular do miocárdio.

### AUTO-AVALIAÇÃO

9. *Como a secreção de aldosterona é regulada?*
10. *De que forma o efeito do ACTH na secreção de aldosterona difere do efeito na secreção dos glicocorticóides?*
11. *Quais são os efeitos globais da aldosterona?*

# FISIOPATOLOGIA DE ALGUNS DISTÚRBIOS DO CÓRTEX SUPRA-RENAL

A secreção excessiva ou insuficiente de cada um dos hormônios supra-renais gera síndromes características. A secreção excessiva dos glicocorticóides (**síndrome de Cushing**) é responsável pela constituição pletórica com face de lua, obesidade do tronco, estrias abdominais purpúreas, hipertensão, osteoporose, distúrbios mentais, depleção protéica e intolerância à glicose ou diabetes melito bem-desenvolvido.

A secreção excessiva dos mineralocorticóides causa a retenção de $Na^+$ (geralmente sem edema) e depleção de $K^+$, que provocam hipertensão, fraqueza muscular, poliúria, hipopotassemia, alcalose metabólica e, em alguns casos, hipocalcemia e tetania.

A secreção excessiva dos androgênios causa masculinização (**síndrome adrenogenital**) e pseudopuberdade precoce ou pseudo-hermafroditismo feminino.

A secreção insuficiente dos glicocorticóides resultante da destruição das glândulas supra-renais por mecanismos autoimunes ou outros fatores (**doença de Addison**) causa sinais e sintomas, como fraqueza, fadiga, mal-estar, anorexia, náuseas e vômitos, emagrecimento, hipotensão, hipoglicemia e intolerância acentuada ao estresse fisiológico (p. ex., infecção). A elevação do ACTH plasmático pode causar hiperpigmentação.

A deficiência concomitante de mineralocorticóides causa perda renal de $Na^+$ e retenção de $K^+$, podendo gerar manifestações clínicas, como desidratação grave, hipotensão, redução das dimensões cardíacas, hiponatremia, hiperpotassemia e acidose metabólica. A secreção insuficiente dos mineralocorticóides também ocorre nos pacientes com doenças renais e níveis circulantes baixos de renina (**hipoaldosteronismo hiporreninêmico**).

## SÍNDROME DE CUSHING

A **síndrome de Cushing** é a condição clínica resultante da exposição crônica aos níveis circulantes excessivos de glicocorticóides (Fig. 21.11), sendo também conhecida como **hiperadrenocorticalismo** e **hipercortisolismo**. A causa mais comum dessa síndrome é a secreção excessiva de ACTH pela adenoipófise (**doença de Cushing**). Esse distúrbio foi descrito originalmente por Harvey Cushing. A seguir, estão descritos outros distúrbios que causam tal síndrome.

### Etiologia

A síndrome de Cushing pode ser espontânea ou secundária à administração prolongada de glicocorticóides (síndrome de Cushing iatrogênica). A incidência global da síndrome de Cushing espontânea é de cerca de três a quatro casos por milhão de habitantes. Essa síndrome é nove vezes mais comum nas mulheres do que nos homens. O Quadro 12.3 relaciona as principais causas da síndrome de Cushing, e as causas incomuns são descritas a seguir.

#### A. Hipersecreção do CRH pelo Hipotálamo

Em casos raros, pacientes com a síndrome de Cushing têm **hiperplasia difusa das células corticotróficas da hipófise** como causa responsável pela hipersecreção do ACTH. A hiperplasia provavelmente é devida à secreção excessiva do CRH pelo hipotálamo ou aos tumores que secretam este último hormônio. A hipersecreção crônica do CRH não causa adenomas hipofisários.

#### B. Doença de Cushing Hipofisária

A **doença de Cushing** é a causa mais comum do hipercortisolismo não-iatrogênico, sendo quatro a seis vezes mais prevalente nas mulheres do que nos homens. Os pacientes com doença de Cushing têm adenomas hipofisários que causam secreção excessiva de ACTH (Fig. 21.12). Esses adenomas estão localizados na adenoipófise, geralmente medem menos de 10 mm

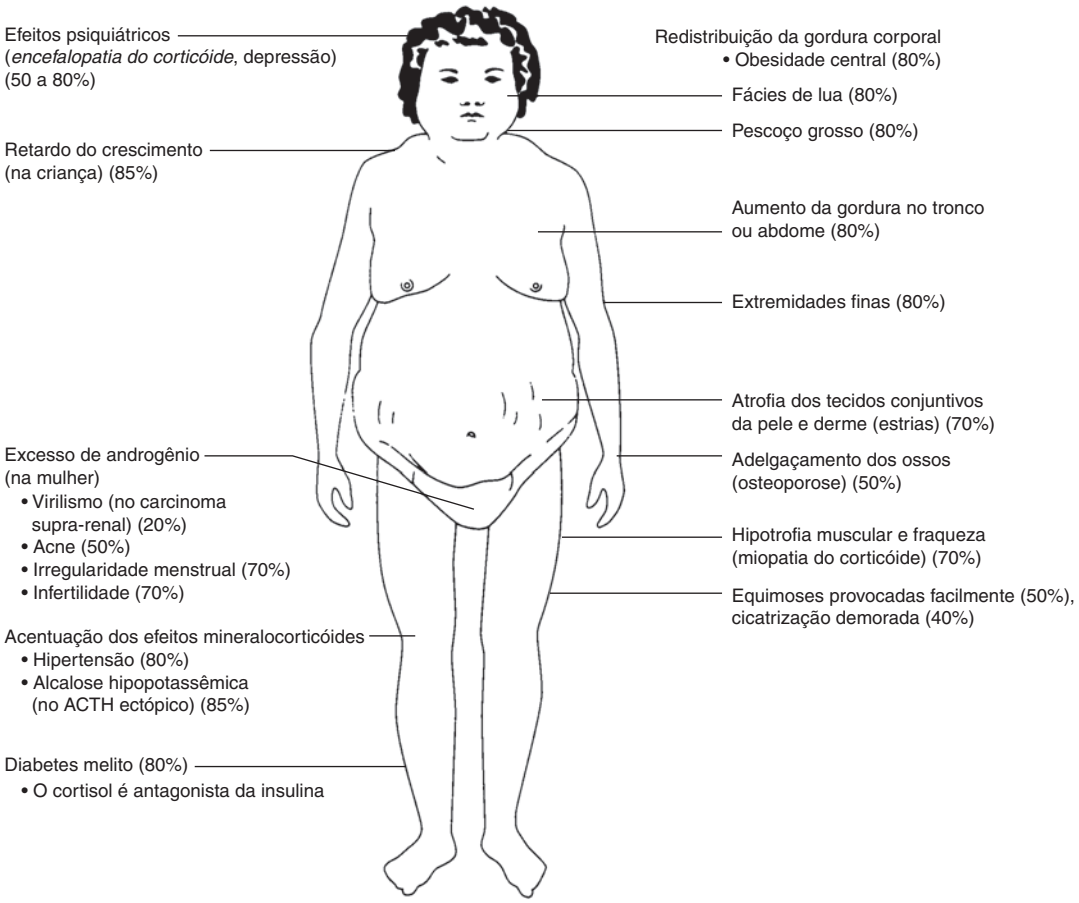



***Fig. 21.11*** Manifestações clínicas típicas da síndrome de Cushing.

de diâmetro (**microadenomas**) e são formados por células corticotróficas basofílicas que contêm ACTH nos grânulos secretores. Os **macroadenomas** são menos comuns, e os carcinomas extremamente raros. Os adenomas hipofisários são comuns e estão presentes em 10 a 25% dos indivíduos selecionados aleatoriamente para necropsia bem como em cerca de 10% dos indivíduos assintomáticos que realizam ressonância magnética (RM). A utilização das técnicas de biologia molecular para determinar a origem clonal dos tumores corticotróficos demonstrou que os adenomas hipofisários secretores de ACTH são monoclonais, ou seja, originam-se de uma única célula precursora. Provavelmente, o desenvolvimento do tumor depende de mutações somáticas.

Na doença de Cushing, a hipersecreção crônica do ACTH causa hiperplasia bilateral do córtex supra-renal. Os pesos somados das supra-renais (normal: 8 a 10 g) variam entre 12 e 24 g. Na maioria dos casos, a hiperplasia supra-renal é micronodular, mas em alguns pacientes há hiperplasia macronodular, principalmente em presença da doença de Cushing de longa duração.

## C. Síndrome do ACTH Ectópico

Na **síndrome do ACTH ectópico**, um tumor não-hipofisário sintetiza e secreta níveis excessivos do ACTH biologicamente ativo ou de um peptídio semelhante ao ACTH (Fig. 21.12). As neoplasias mais comumente responsáveis são os carcinomas das células pequenas dos pulmões e os tumores carcinóides brônquicos. A hipersecreção ectópica do ACTH é mais comum nos homens, em grande parte devido à ocorrência mais freqüente desses tumores pulmonares nos homens. O Quadro 21.3 relaciona outros tumores associados. Os tumores que secretam CRH também foram descritos (ver seções seguintes).

A hipersecreção crônica do ACTH causa hiperplasia bilateral grave do córtex supra-renal com pesos somados na faixa de 24 a 50 g ou mais. O ACTH secretado pelo tumor não-hipofisário causa hiperfunção supra-renal, e os altos níveis do cortisol circulante suprimem a secreção hipotalâmica do CRH e a secreção hipofisária do ACTH. As células corticotróficas hipofisárias têm quantidades reduzidas de ACTH.

## D. Síndrome do CRH Ectópico

A síndrome do CRH ectópico é uma causa rara da síndrome de Cushing (ver Fig. 21.12), e a maioria dos casos está associada aos tumores carcinóides brônquicos.

## E. Tumores Funcionantes do Córtex Supra-renal

Os **adenomas** e **carcinomas do córtex supra-renal** podem causar a síndrome de Cushing em virtude da produção autônoma do cortisol (Fig. 21.12). Em geral, os adenomas medem 1 a 6 cm de diâmetro, pesam 10 a 70 g, são encapsulados e consistem principalmente em células da zona fasciculada. Esses

***Quadro 21.3*** Principais causas da síndrome de Cushing

**NÃO-IATROGÊNICA**

**Dependente de ACTH**

**1. Doença de Cushing (adenoma hipofisário secretor de ACTH):**
- *Epidemiologia:* 68% dos casos da síndrome de Cushing não-iatrogênica. Mais comum nas mulheres (relação M:H de cerca de 8:1). Idade por ocasião do diagnóstico: geralmente, 20 a 40 anos.
- *Manifestações clínicas:* a hiperpigmentação e alcalose hipopotassêmica são raras; as manifestações androgênicas limitam-se à acne e ao hirsutismo. As secreções de cortisol e dos androgênios supra-renais mostram-se apenas moderadamente elevadas.
- *Evolução:* progressão lenta ao longo de vários anos.

**2. Síndrome do ACTH ectópico:**
- *Epidemiologia:* 15% dos casos da síndrome de Cushing espontânea. Mais comum nos homens (relação H:M de cerca de 3:1). A idade por ocasião do diagnóstico geralmente é de 40 a 60 anos. Ocorre mais comumente nos homens com carcinoma das células pequenas do pulmão e tumores carcinóides brônquicos. Em casos raros, outros tumores secretam ACTH, como os tumores carcinóides do timo, intestino, pâncreas ou ovário; tumores das células das ilhotas pancreáticas; câncer de ovário; carcinoma tireoidiano medular; feocromocitoma; carcinoma das células pequenas da vagina ou cérvice uterina.
- *Manifestações clínicas*: geralmente, limitadas à fraqueza, hipertensão e intolerância à glicose, resultantes do início rápido do hipercortisolismo. O emagrecimento e anemia são efeitos comuns das neoplasias malignas. Em geral, o tumor primário é evidente. A hiperpigmentação, hipopotassemia e alcalose podem ser causadas pelos efeitos mineralocorticóides do cortisol e dos outros esteróides secretados.
- *Evolução*: em presença de um carcinoma, o hipercortisolismo tem início rápido, a hipersecreção dos esteróides geralmente é grave, e os níveis de glicocorticóides, androgênios e desoxicorticosterona ficam igualmente elevados. Em presença de um tumor benigno, a progressão da doença é mais lenta.

**Independente de ACTH:**

**3. Tumor adrenocortical funcionante:**
- *Epidemiologia:* 17% dos casos da síndrome de Cushing. Adenoma supra-renal em 9% e carcinoma supra-renal em 8%. Mais comum nas mulheres. O carcinoma supra-renal ocorre numa taxa aproximada de dois casos por milhão de habitantes ao ano. A idade por ocasião do diagnóstico geralmente é de 35 a 40 anos.
- *Manifestações clínicas e evolução:* adenoma: início gradativo. Em geral, secreta apenas cortisol. O hipercortisolismo é brando a moderado e não há efeitos androgênicos. Carcinoma: início e progressão rápidos. Elevações acentuadas dos glicocorticóides, androgênios e mineralocorticóides. Hipopotassemia, dor abdominal, massas abdominais e metástases hepáticas bem como pulmonares.

**IATROGÊNICA**

**4. Administração de glicocorticóides exógenos:** glicocorticóides administrados em doses altas para o tratamento de distúrbios não-endócrinos.

tumores são relativamente ineficazes para sintetizar o cortisol. Os carcinomas supra-renais geralmente são volumosos, pesam 100 g a vários quilogramas e, em geral, causam massas abdominais palpáveis por ocasião em que a síndrome de Cushing é evidenciada clinicamente. Ao exame macroscópico, esses tumores são profusamente vascularizados com áreas de necrose, hemorragia, degeneração cística e calcificação. Os carcinomas são lesões extremamente malignas, tendendo a invadir a cápsula supra-renal e os vasos sanguíneos, bem como a lançar metástases para os rins, retroperitônio, fígado e pulmões.

### F. Hiperplasia Micronodular da Supra-renal

A hiperplasia micronodular da supra-renal ACTH-independente é uma causa rara da síndrome de Cushing. Ao exame patológico, esse distúrbio caracteriza-se por vários adenomas pequenos, pigmentados e geralmente bilaterais que secretam cortisol. Cerca da metade dos casos ocorre esporadicamente nas crianças e nos adultos jovens. Os casos restantes são causados por um distúrbio autossômico dominante associado a nevos azuis; lentigos pigmentados (sardas) na pele e nas mucosas da cabeça e da face; mixomas cutâneos, mamários e atriais; adenomas dos somatotrofos hipofisários; e tumores dos nervos periféricos, dos testículos e das outras glândulas endócrinas (complexo de Carney).

### G. Hiperplasia Macronodular das Supra-renais

Outra causa rara da síndrome de Cushing é a hiperplasia macronodular bilateral das supra-renais. Nesse distúrbio, as duas glândulas ficam acentuadamente aumentadas com nódulos abaulados evidenciados ao corte macroscópico. Ao exame microscópico, os nódulos demonstram um padrão histológico variegado, caracterizado por estruturas trabeculares, adenóides e semelhantes à zona glomerulosa. Em alguns casos, a hiperplasia pode ser unilateral. Alguns pacientes com hiperplasia macronodular não desenvolvem as manifestações cushingóides típicas. Na maioria desses casos, a hiperplasia macronodular é detectada incidentalmente pela ultra-sonografia (US) ou tomografia computadorizada (TC) do abdome.

## Fisiopatologia

As diversas causas da síndrome de Cushing podem ser classificadas em dois grupos: dependentes de ACTH e independentes de ACTH. Entre as causas dependentes de ACTH da síndrome de Cushing, estão a doença de Cushing (80% dos casos), hipersecreção ectópica do ACTH (20%) e secreção ectópica de CRH (rara), caracterizadas pela hipersecreção crônica de ACTH e secreção aumentada de cortisol. Entre as causas da síndrome de Cushing ACTH-independentes, encontram-se os adenomas adrenocorticais secretores de glicocorticóides e as hiperplasias micronodular e macronodular das supra-renais, que se caracterizam pela secreção autônoma de cortisol e supressão do ACTH hipofisário (Figs. 21.12 e 21.13).

### A. Doença de Cushing

Na doença de Cushing, há produção excessiva e persistente de ACTH por um adenoma hipofisário. A hipersecreção do

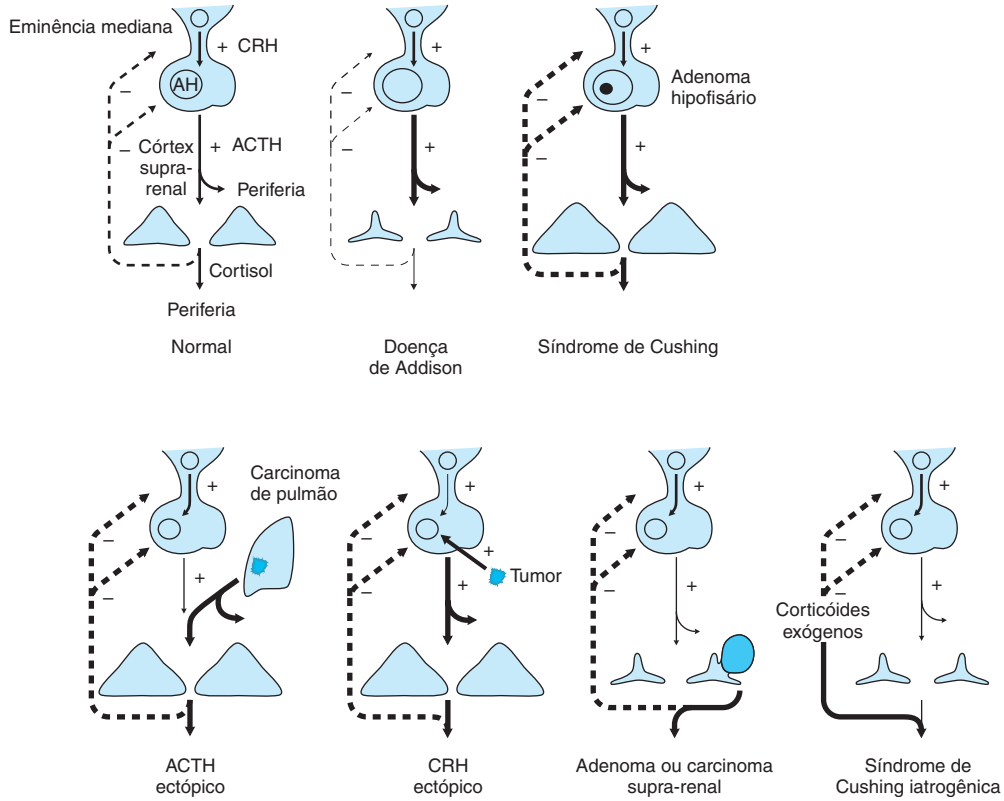



***Fig. 21.12*** Relações entre o hipotálamo, a hipófise e as supra-renais. As setas ininterruptas indicam estimulação e as setas tracejadas assinalam inibição. **Normal:** o hormônio de liberação da corticotrofina (CRH) produzido na eminência mediana do hipotálamo estimula a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela adenoipófise (AH). O ACTH estimula a síntese e secreção do cortisol, o principal glicocorticóide do córtex supra-renal (CSR). O crescente nível do cortisol inibe a ação estimuladora do CRH na liberação do ACTH (ou o cortisol pode inibir a secreção do CRH), concluindo o *feedback* negativo. **Doença de Addison:** na doença destrutiva primária do córtex supra-renal, o nível do cortisol plasmático mostra-se muito baixo, e o efeito do CRH na adenoipófise fica sem inibição, aumentando expressivamente a secreção de ACTH. Os níveis altos desse último hormônio causam as alterações características da pigmentação cutânea. **Síndrome de Cushing:** a lesão primária pode se localizar na hipófise ou no hipotálamo. Em ambos os casos, a produção de ACTH e cortisol é excessiva. O primeiro hormônio causa hiperplasia supra-renal bilateral, e o último desencadeia as manifestações clínicas do hipercortisolismo. As células da adenoipófise são relativamente resistentes aos altos níveis do cortisol circulante. **ACTH ectópico:** em tal síndrome, o ACTH, ou um peptídio semelhante ao ACTH, é produzido por um tumor como o carcinoma pulmonar. As supra-renais são estimuladas, o nível do cortisol circulante aumenta, e a secreção hipofisária do ACTH é inibida. **CRH ectópico:** nessa síndrome rara, o CRH é produzido por um tumor, como o carcinóide brônquico. A hipófise é estimulada, e há produção excessiva de ACTH. As supra-renais são estimuladas, e o cortisol circulante aumenta. O hipercortisolismo diminui a produção de CRH pelo hipotálamo; contudo, o *feedback* negativo na produção hipofisária do ACTH é superado pelo CRH ectópico. **Adenoma ou carcinoma da supra-renal:** o adenoma ou o carcinoma do córtex supra-renal podem secretar cortisol independentemente. Quando a taxa de produção ultrapassa os níveis fisiológicos, o paciente desenvolve a síndrome de Cushing; o efeito do CRH na hipófise anterior é inibido pelos altos níveis do cortisol circulante, resultando na redução da secreção de ACTH e atrofia dos tecidos supra-renais normais. **Síndrome de Cushing iatrogênica:** a administração de corticóides exógenos em doses acima dos níveis fisiológicos do cortisol causa diretamente as manifestações periféricas do hipercortisolismo e inibe o efeito do CRH na adenoipófise, resultando na diminuição da secreção de ACTH, redução da produção de cortisol e atrofia dos tecidos supra-renais normais. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Burns TW e Carlson HE: Endocrinology. Em *Pathologic Physiology: Mechanisms of Disease.* Sodeman WA e Sodeman TM [editores]. Saunders, 1985.)

hormônio é desordenada, transitória e aleatória; o ritmo diurno normal das secreções do ACTH e cortisol geralmente está ausente. Os níveis plasmáticos de ACTH e cortisol variam e, em alguns casos, podem situar-se na faixa normal (Fig. 21.13). Contudo, a dosagem do **cortisol livre da urina de 24 h** confirma o hipercortisolismo. O nível excessivo de cortisol não suprime a secreção do ACTH pelo adenoma hipofisário.

A maioria dos pacientes (90%) com doença de Cushing tem respostas exageradas do ACTH e cortisol plasmáticos à estimulação pelo CRH, bem como supressão parcial das secreções dos dois primeiros hormônios pelos glicocorticóides exógenos (p. ex., dexametasona). Embora tais anormalidades indiquem que as células do adenoma hipofisário geralmente sejam sensíveis ao CRH e relativamente resistentes aos glicocorticóides, isso também pode simplesmente ser causado pelo número aumentado de células secretoras de ACTH. Cerca de 10% dos pacientes com microadenomas hipofisários não apresentam aumentos expressivos do ACTH plasmático em resposta ao CRH. Provavelmente, as células clonais desses pacientes têm uma anormalidade do receptor ou das etapas pós-receptor.

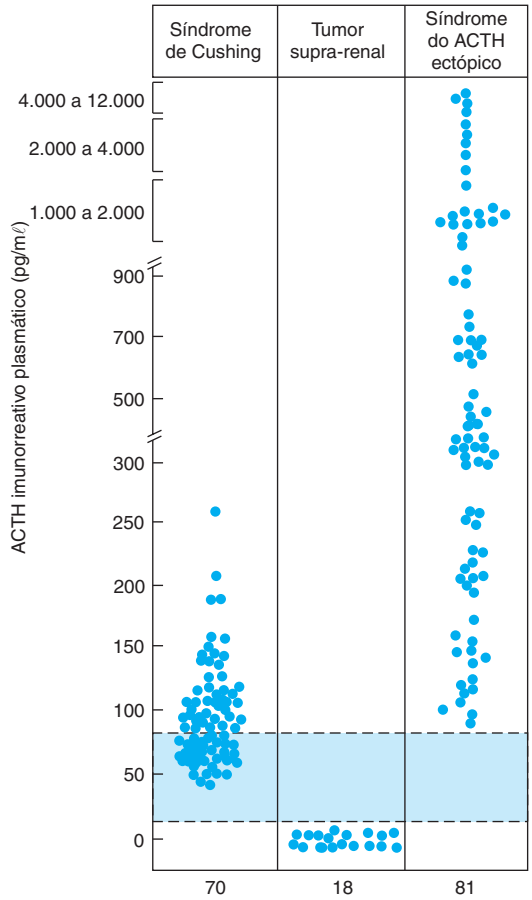



***Fig. 21.13*** Concentrações plasmáticas basais do ACTH nos pacientes com diversos tipos de síndrome de Cushing não-iatrogênicos. A zona colorida representa a variação normal. (Reproduzido, com autorização, de Scott AP *et al.*: Pituitary adrenocorticotropin and the melanocyte stimulating hormones. Em *Peptide Hormones*. Parsons JA [editor]. University Park Press, 1979.)

Apesar da hipersecreção de ACTH, a hipófise e as supra-renais não respondem normalmente ao estresse. Os estímulos, como hipoglicemia ou cirurgia, não aumentam as secreções de ACTH e cortisol, provavelmente porque o hipercortisolismo crônico suprimiu a secreção de CRH pelo hipotálamo. Além disso, o hipercortisolismo inibe outras funções normais da hipófise e do hipotálamo, alterando as secreções da tireotrofina, do hormônio do crescimento e das gonadotrofinas.

A ressecção cirúrgica do adenoma hipofisário secretor de ACTH reverte essas anormalidades.

## B. Síndrome do ACTH Ectópico

Na síndrome do ACTH ectópico, a hipersecreção do ACTH e cortisol é aleatória e transitória, sendo, sob o ponto de vista quantitativo, maior do que a detectada nos pacientes com a doença de Cushing (Fig. 21.13). Na verdade, os níveis plasmáticos e a excreção urinária do cortisol, dos androgênios supra-renais e dos outros esteróides geralmente se encontram muito elevados. A secreção ectópica de ACTH pelos tumores geralmente não pode ser suprimida pelos glicocorticóides exógenos, como a dexametasona (Fig. 21.14).

## C. Síndrome do CRH Ectópico

Clinicamente, a síndrome do CRH ectópico é indistinguível da síndrome do ACTH ectópico. Entretanto, bioquimicamente as concentrações plasmáticas do CRH estão elevadas (e não podem ser suprimidas), e a secreção de ACTH estimulada por esse hormônio pode ser suprimida pelas altas doses de dexametasona (ao contrário do que se observa na síndrome do ACTH ectópico). Em alguns casos, tumores não-hipofisários produzem CRH e ACTH ectópicos.

## D. Tumores Supra-renais

Os adenomas e carcinomas supra-renais primários não estão sob o controle do eixo hipotalâmico-hipofisário e, desse modo, secretam autonomamente quantidades excessivas de cortisol. O hipercortisolismo suprime a produção de ACTH hipofisário e provoca a atrofia do córtex supra-renal preservado (Fig. 21.12). A secreção dos esteróides é aleatória e transitória, e, em geral, não pode ser suprimida pela dexametasona. Com os carcinomas supra-renais, a produção exagerada dos precursores androgênicos é comum e causa hirsutismo ou virilização das mulheres adultas ou das crianças de ambos os sexos. Por outro lado, com os adenomas supra-renais, a produção dos precursores androgênicos é relativamente limitada. Por essa razão, as manifestações clínicas predominantes são atribuídas ao excesso de cortisol.

Ainda não está claro por que os adenomas supra-renais se desenvolvem, mas alguns estudos detectaram mutações ativadoras dos receptores dos fatores corticotróficos. Embora as mutações estruturais do gene do receptor do ACTH não tenham sido detectadas, estudos mostraram que alguns tumores tinham expressão anormal dos receptores para vários hormônios (p. ex., receptores do peptídio inibitório GI, do hormônio luteinizante [LH]/gonadotrofina coriônica humana [hCG] e da somatostatina), neuropeptídios (receptores da vasopressina, da serotonina [5-HT] e dos betaadrenérgicos), citocinas (receptores da interleucina-1 [IL-1]) e, possivelmente, leptina. Por exemplo, existem casos descritos de pacientes com a síndrome de Cushing ACTH-independente induzida pelos alimentos. Nesses casos, a secreção de cortisol por um adenoma supra-renal unilateral ou pela hiperplasia macronodular bilateral das supra-renais é estimulada pelo hormônio intestinal conhecido como peptídio inibitório GI (GIP). A expressão anormal dos receptores do GIP pelas células do tumor supra-renal permite que elas respondam à ingestão alimentar aumentando o cAMP e, em seguida, a produção de cortisol.

## E. Hiperplasia Micronodular Bilateral

Os níveis de ACTH mostram-se baixos, e o cortisol não é suprimido pelas altas doses de dexametasona.

## F. Hiperplasia Macronodular Bilateral

Também nesse caso, há hipercortisolismo, ACTH plasmático baixo, supressão do ritmo diurno do ACTH e impossibilidade de suprimir o cortisol com as altas doses de dexametasona.

Os pacientes com hiperplasia macronodular ACTH-independente bilateral das supra-renais também apresentam os receptores supra-renais anormais mencionados antes, como os receptores do polipeptídio inibitório gástrico, da vasopressina, dos agonistas betaadrenérgicos, do LH/hCG ou da serotonina (5-HT).

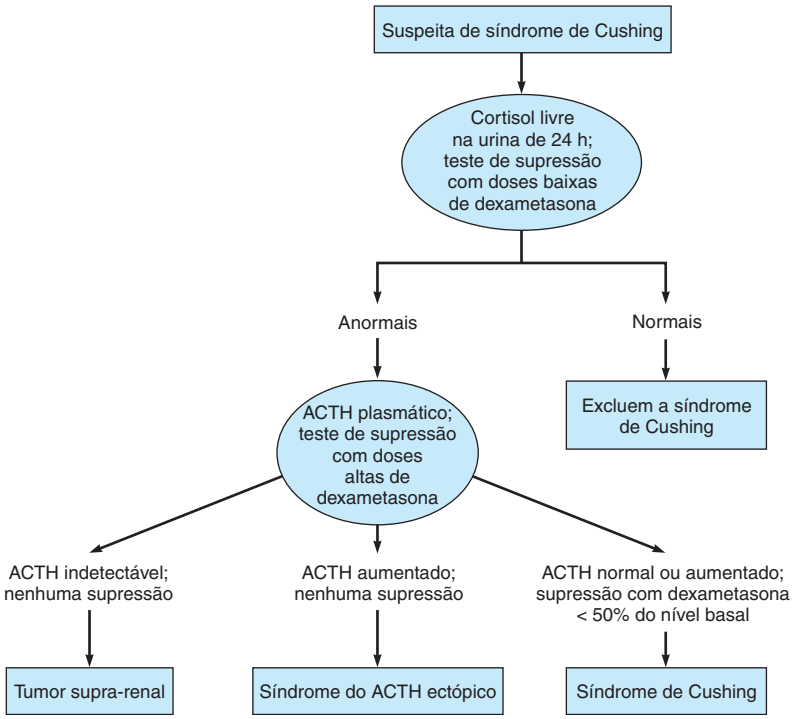



***Fig. 21.14*** **Investigação diagnóstica da síndrome de Cushing e procedimentos realizados para descobrir a causa. Os retângulos circundam os diagnósticos clínicos e os círculos ovais envolvem os exames diagnósticos.** (Redesenhado e reproduzido, com autorização, de Baxter JD, Tyrrell JB: The adrenal cortex. Em *Endocrinology and Metabolism*, 2ª ed. Felig P, Baxter JD [editores]. McGraw-Hill, 1987.)

### G. Síndrome de Cushing Subclínica

Com a utilização rotineira da US e TC, as massas supra-renais são diagnosticadas crescente com freqüência em pacientes assintomáticos. Conhecidos como *incidentalomas* (ver discussão adiante), uma porcentagem expressiva desses tumores secreta hormônios (5 a 20% produzem glicocorticóides). Tal produção autônoma de glicocorticóides sem sinais e sintomas específicos da síndrome de Cushing é conhecida como síndrome de Cushing subclínica. Com prevalência estimada em 79 casos por 100.00 habitantes, a síndrome de Cushing subclínica é muito mais comum do que a apresentação clássica. Conforme a quantidade de glicocorticóides secretada pelo tumor, o espectro clínico varia da atenuação discreta do ritmo diurno do cortisol até a atrofia completa da glândula supra-renal contralateral com evolução final para insuficiência supra-renal depois da adrenalectomia unilateral.

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da síndrome de Cushing (Fig. 21.11) são conseqüências previsíveis dos efeitos fisiológicos do cortisol.

O excesso de glicocorticóides causa intolerância à glicose por vários mecanismos. Primeiramente, o cortisol em excesso estimula a síntese da glicose no fígado a partir dos aminoácidos liberados pelo catabolismo protéico. O aumento da gliconeogênese hepática ocorre por meio da estimulação das enzimas glicose-6-fosfatase e carboxicinase do fosfoenolpiruvato. Em segundo lugar, há um aumento da síntese hepática do glicogênio e corpos cetônicos. Em terceiro lugar, o cortisol antagoniza a ação da insulina na utilização periférica da glicose, talvez em virtude da inibição da fosforilação da glicose. A intolerância à glicose e a hiperglicemia são evidenciadas por sede e poliúria. Cerca de 10 a 15% dos pacientes com a síndrome de Cushing desenvolvem manifestações clínicas do diabetes melito. O diabetes caracteriza-se por resistência à insulina, cetose e hiperlipidemia, mas a acidose e as complicações microvasculares são raras.

Com o excesso crônico de cortisol, há decomposição dos músculos em conseqüência do catabolismo protéico excessivo, da redução da síntese das proteínas musculares e da indução da resistência à insulina nos músculos por uma anormalidade pós-receptor de insulina. Cerca de 60% dos pacientes têm fraqueza da musculatura proximal. Em geral, isso se evidencia por dificuldade de subir escadas ou se levantar de uma cadeira ou do leito sem a utilização dos braços. Alguns pacientes também referem fraqueza ao pentear ou secar os cabelos.

Obesidade e redistribuição da gordura corporal provavelmente são as manifestações mais evidentes da síndrome de Cushing. Em geral, o primeiro sinal da doença é o aumento do peso. A obesidade é central com a preservação relativa dos membros. A redistribuição do tecido adiposo afeta principalmente a face, o pescoço, o tronco e o abdome. O espessamento da gordura facial arredonda os contornos da face e resulta na *fácies de lua*. O aumento dos tecidos adiposos da região dorsal do pescoço (*corcova de búfalo*) pode ocorrer com a acumulação de peso de qualquer etiologia; a hipertrofia dos tecidos gordurosos com preenchimento e abaulamento acima das fossas supraclaviculares é mais específica da síndrome de Cushing. A deposição da gordura no abdome causa obesidade centrípeta com aumento da relação entre as circunferências da cintura e do

quadril (> 1,0 nos homens e > 0,8 nas mulheres) em 50% dos pacientes com essa síndrome. Tal deposição de gordura ocorre nos tecidos subcutâneos e intra-abdominais, mais abundantemente ao redor das vísceras, talvez porque a gordura intra-abdominal aparentemente tem maior quantidade de receptores para os glicocorticóides do que os outros tecidos adiposos.

A razão da distribuição anormal da gordura é desconhecida. Contudo, os níveis plasmáticos da leptina apresentam-se significativamente aumentados nos pacientes com a síndrome de Cushing em comparação com os indivíduos saudáveis não-obesos e com outras pessoas com porcentagens semelhantes de gordura corporal, mas sem distúrbios endócrinos ou metabólicos. A leptina é o produto do gene da obesidade (*ob*) e atua como o fator de saciedade derivado dos adipócitos, o qual ajuda a regular o apetite e o peso corporal. Nos pacientes com a síndrome de Cushing, os altos níveis de leptina provavelmente são causados pela obesidade visceral. Os glicocorticóides podem atuar, ao menos diretamente, nos tecidos adiposos para aumentar a síntese e secreção de leptina. O hipercortisolismo crônico também pode produzir um efeito indireto por meio da hiperinsulinemia ou da resistência à insulina.

Em vista dos efeitos lipolíticos dos glicocorticóides, a deposição aumentada de gordura causada pelo excesso de glicocorticóides parece paradoxal, o que pode ser explicado pelo aumento do apetite ou pelos efeitos lipogênicos da hiperinsulinemia causada pelo excesso de cortisol.

Os níveis excessivos de glicocorticóides inibem os fibroblastos e causam perdas do colágeno e dos tecidos conjuntivos. As conseqüências disso são o adelgaçamento da pele, estrias abdominais, predisposição aumentada à formação de equimoses, dificuldade de cicatrização das feridas e infecções cutâneas freqüentes. A atrofia confere à pele um aspecto translúcido, sendo evidenciada mais facilmente na forma de rugas finas (*papel de cigarro*) ou de retesamento da pele sobre o dorso da mão ou no cotovelo.

Na face, o excesso de glicocorticóides causa dermatite perioral, que se caracteriza por pequenas pápulas foliculares em bases eritematosas ao redor da boca e uma erupção semelhante à rosácea, caracterizada por eritema facial central. As telangiectasias faciais e a congestão dos tecidos das bochechas podem ser causadas pela perda dos tecidos subcutâneos associada ao hipercortisolismo. Alguns pacientes têm acne esteroidogênica na face, no tórax ou no dorso, evidenciada por várias lesões pustulosas causadas pelos efeitos androgênicos ou por lesões papulosas associadas aos efeitos dos glicocorticóides. A **acantose nigricante** (pele aveludada, macia e escura com dobras finas e papilas) pode ocorrer nas regiões intertriginosas, como, por exemplo, sob as mamas e na virilha, ou nas áreas sujeitas ao atrito (p. ex., pescoço ou linha da cintura). A acantose nigricante parece ser causada por duas alterações da matriz extracelular da pele: diminuição da viscosidade causada pelas alterações da síntese dos glicosaminoglicanos e deposição anormal da matriz extracelular nas papilas que se projetam da derme.

As **estrias** purpúricas avermelhadas e proeminentes ocorrem em 50 a 70% dos pacientes, mais comumente na parede abdominal, nas mamas, nos quadris, nas nádegas, nas coxas e nas axilas. As estrias resultam da deposição exagerada de gordura subcutânea, que estica a pele fina e rompe os tecidos subdérmicos. As estrias são deprimidas abaixo da superfície da pele, porque há perda dos tecidos conjuntivos subjacentes, e são mais largas (em muitos casos, com 0,5 a 2 cm) do que as estrias branco-purpúreas da gravidez ou associadas à acumulação rápida de peso. Cerca de 40% dos pacientes formam equimoses com mais facilidade, as quais se desenvolvem depois de traumatismos leves e formam púrpuras. A cicatrização das feridas é mais lenta, e algumas incisões cirúrgicas sofrem deiscência. As infecções fúngicas da pele e das mucosas são comuns e incluem a tinha versicolor, dermatite seborréica, onicomicose e candidíase oral.

Na síndrome do ACTH ectópico, a hiperpigmentação cutânea é atribuída aos níveis circulantes extremamente altos desse hormônio, que possui alguma atividade semelhante de estimulação dos melanócitos (*MSH-like*). Contudo, a hiperpigmentação é rara na doença de Cushing ou com os tumores supra-renais, exceto depois da adrenalectomia total (síndrome de Nelson).

Cerca de 80% das mulheres têm hirsutismo na face, no abdome, nas mamas, no tórax e nas regiões proximais das coxas, causado pela secreção excessiva de androgênios supra-renais. Em geral, o hirsutismo acompanha-se de acne.

Embora a função fisiológica dos glicocorticóides nos ossos e no metabolismo do $Ca^{2+}$ não esteja bem-definida, a produção excessiva desses hormônios inibe a formação e acelera a reabsorção ósseas (ver Cap. 17). Os glicocorticóides inibem diretamente a formação óssea por reduzir a proliferação celular e as sínteses de RNA, proteínas, colágeno e ácido hialurônico. Esses hormônios também diminuem a taxa de formação dos osteoclastos a partir das células precursoras do osso. Eles estimulam diretamente os osteoclastos e causam osteólise, bem como aumento da excreção urinária de hidroxiprolina. Os glicocorticóides potencializam as ações do paratormônio (PTH) e da 1,25-$(OH)_2$-vitamina D nos ossos.

Além disso, os glicocorticóides em excesso diminuem a absorção do $Ca^2$ pelo intestino e aumentam a excreção urinária do $Ca^2$ (hipercalciúria), resultando na deficiência de cálcio. Esses hormônios dificultam a absorção intestinal e reabsorção tubular renal do $Ca^{2+}$ porque inibem os efeitos da vitamina D no intestino e nos túbulos renais, assim como suprimem a hidroxilação da vitamina D no fígado. A secreção do PTH aumenta secundariamente e acelera a reabsorção óssea.

Em razão da hipercalciúria, cerca de 15% dos pacientes desenvolvem cálculos renais, podendo ter cólicas renais. Os glicocorticóides também reduzem a reabsorção tubular do fosfato e causam fosfatúria com concentrações séricas baixas de fósforo.

Por fim, a combinação da formação óssea reduzida com o aumento da reabsorção óssea causa perda generalizada de massa óssea (**osteoporose**) e aumenta o risco de fraturas. A osteoporose é detectada na maioria dos pacientes, e, em 58% dos casos, a primeira queixa é dor lombar. As radiografias geralmente mostram fraturas por compressão vertebral (16 a 22% dos pacientes), fraturas das costelas e, em alguns casos, várias fraturas de estresse. Por motivos desconhecidos, a necrose avascular (asséptica) dos ossos (geralmente fêmur ou úmero) ocorre em alguns pacientes tratados com corticóides exógenos (iatrogenia), mas é rara no hipercortisolismo endógeno.

O excesso de glicocorticóides altera a resposta inflamatória normal às infecções ou lesões por vários mecanismos. Esses hormônios inibem a ação da fosfolipase $A_2$ na liberação do ácido araquidônico a partir dos fosfolipídios teciduais e, dessa forma, reduzem a formação dos leucotrienos que funcionam como mediadores inflamatórios potentes; além disso, os glicocorticóides diminuem a produção dos tromboxanos, das prostaglandinas e da prostaciclina. Estabilizam as membranas lisossômicas e inibem a liberação da interleucina-1 (pirógeno endógeno) pelos granulócitos. Além disso, os glicocorticóides suprimem a produção dos anticorpos e inibem a acumulação e migração dos

neutrófilos polimorfonucleares para os focos inflamatórios. Esses hormônios inibem a atividade dos fibroblastos e impedem o isolamento das infecções bacterianas ou causadas por outros patógenos. Além disso, reduzem a tumefação local e bloqueiam os efeitos sistêmicos das toxinas bacterianas. A imunidade celular também pode ser afetada negativamente pela desregulação imune da síndrome de Cushing. Os pacientes com hipercortisolemia têm contagens baixas dos linfócitos T CD4 e altas dos linfócitos T CD8, além de depressão da atividade das células NK.

O excesso de glicocorticóides também suprime as manifestações dos distúrbios alérgicos, secundárias à liberação da histamina pelos tecidos.

Cerca de 75 a 85% dos pacientes com síndrome de Cushing espontânea têm hipertensão. Mas, a patogenia exata da hipertensão ainda não foi esclarecida, podendo estar relacionada com a retenção de sal e água causada pelos efeitos mineralocorticóides dos glicocorticóides em excesso. Alternativamente, a hipertensão pode ser causada pela secreção aumentada de angiotensinogênio. Embora a atividade e as concentrações da renina plasmática geralmente estejam normais ou suprimidas na síndrome de Cushing, os níveis de angiotensinogênio encontram-se elevados cerca de duas vezes acima do normal em virtude do efeito direto dos glicocorticóides em sua síntese hepática; além disso, os níveis de angiotensina II mostram-se aumentados em cerca de 40%. A administração de saralasina (um antagonista da angiotensina II) aos pacientes com a síndrome de Cushing causa redução repentina de 8 a 10 mmHg nas pressões sistólica e diastólica. Estudos realizados com animais de laboratório demonstraram que os glicocorticóides produzem efeitos permissivos no tônus vascular por vários mecanismos. Alguns dependem das células musculares lisas dos vasos sanguíneos, inclusive a secreção aumentada do vasoconstritor endotelina, os aumentos da captação de $Ca^{2+}$ e ligação dos antagonistas dos canais de cálcio, bem como a ampliação da quantidade de receptores $alfa_{1B}$-adrenérgicos. Além disso, os glicocorticóides diminuem a produção de monofosfato de guanosina cíclico mediada pelo peptídio natriurético atrial (PNA), resultando em menos vasodilatação associada a este mediador. Os glicocorticóides inibem a sintase do óxido nítrico nas células endoteliais vasculares e predispõem à vasoconstrição. Além disso, tais hormônios sensibilizam as arteríolas aos efeitos vasopressores das catecolaminas.

A disfunção gonadal é comum na síndrome de Cushing e resulta da secreção aumentada dos androgênios supra-renais (nas mulheres) e cortisol (nos homens e nas mulheres). Nas mulheres pré-menopausa, os androgênios podem causar hirsutismo, acne, amenorréia e infertilidade. O hipercortisolismo parece afetar o gerador de pulsos do hormônio de liberação das gonadotrofinas hipotalâmicas (GnRH) bem como inibir a pulsatilidade normal do LH e do hormônio foliculoestimulante (FSH), além de diminuir a capacidade de resposta da hipófise ao GnRH. Desse modo, os altos níveis de cortisol podem suprimir a secreção hipofisária de LH. Nas mulheres, isso causa irregularidades menstruais, como amenorréia, oligomenorréia e polimenorréia, e, nos homens, diminui a secreção de testosterona pelos testículos, que a secreção supra-renal aumentada dos androgênios fracos não consegue compensar. Por essa razão, os homens têm diminuição da libido, perda dos pêlos corporais, testículos pequenos e macios, bem como impotência.

O excesso de glicocorticóides comumente causa sintomas mentais, como euforia, aumento do apetite, irritabilidade, labilidade emocional e diminuição da libido. Muitos pacientes têm depressão da função cognitiva com dificuldade de concentração e memória, bem como distúrbios do sono com a redução da fase de movimentos oculares rápidos e despertar nas primeiras horas da manhã. Além disso, os níveis excessivos de glicocorticóides aceleram o ritmo eletroencefalográfico básico. Em 51 a 81% dos pacientes com a síndrome de Cushing, há doença psiquiátrica significativa — principalmente depressão, mas também ansiedade, psicose com ilusões ou alucinações, paranóia ou comportamento hipercinético (ou até maníaco). A patogenia desses efeitos no SNC ainda não foi bem esclarecida.

O excesso de glicocorticóides inibe o crescimento das crianças em parte pela supressão direta das células ósseas e em virtude das reduções das secreções dos hormônios do crescimento e de estimulação da tireóide (TSH), bem como da produção de somatomedina. Os glicocorticóides também suprimem o crescimento por seus efeitos diretos na placa de crescimento, inclusive com a inibição da produção dos mucopolissacarídios, resultando na redução da matriz óssea cartilaginosa e proliferação das epífises.

Com o hipercortisolismo de longa duração, pode haver elevações brandas a moderadas da pressão intra-ocular e glaucoma, provavelmente relacionado com o edema das faixas de colágeno da rede trabecular, que interfere na drenagem do humor aquoso. Alguns pacientes podem desenvolver cataratas subcapsulares posteriores. Cerca da metade dos pacientes desenvolve exoftalmia, geralmente assintomática. As falhas dos campos visuais ocorrem em 40% dos pacientes com macroadenomas hipofisários e são devidas à compressão do quiasma óptico; essas falhas não ocorrem nos pacientes com microadenomas.

Na síndrome de Cushing, os exames laboratoriais rotineiros geralmente demonstram níveis normais a aumentados de hemoglobina, hematócrito e hemácias. A policitemia é rara, mas secundária ao excesso de androgênios. A contagem total dos leucócitos geralmente mostra-se normal, mas as porcentagens dos linfócitos e dos eosinófilos, assim como as contagens totais dos linfócitos e eosinófilos freqüentemente encontram-se abaixo do normal.

Em geral, os eletrólitos séricos apresentam-se normais. Em alguns casos, a alcalose metabólica hipopotassêmica é secundária à hipersecreção dos mineralocorticóides em pacientes com a síndrome do ACTH ectópico ou carcinoma do córtex supra-renal. Cerca de 10 a 15% dos pacientes têm hiperglicemia em jejum e é mais comum encontrar hiperglicemia pós-prandial e glicosúria. A maioria dos pacientes com a síndrome de Cushing tem hiperinsulinemia secundária e testes de tolerância à glicose anormais. Em geral, o $Ca^{2+}$ sérico está normal, e o fosfato sérico mostra-se normal ou ligeiramente reduzido. Em 40% dos casos, pode-se demonstrar hipercalciúria.

As radiografias de rotina podem mostrar cardiomegalia resultante da cardiopatia hipertensiva ou aterosclerótica, fraturas por compressão das vértebras, fraturas de costelas e cálculos renais.

O ECG pode evidenciar hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) por hipertensão, isquemia ou alterações do segmento ST e da onda T causadas por distúrbios eletrolíticos (p. ex., achatamento das ondas T secundário à hipopotassemia). Os pacientes com a síndrome de Cushing subclínica não apresentam os sinais clássicos do hipercortisolismo, mas geralmente têm obesidade, hipertensão e diabetes melito tipo 2.

## Diagnóstico

Os casos suspeitos de hipercortisolismo podem ser investigados por várias abordagens (Fig. 21.14). As recomendações atuais estabelecem uma abordagem progressiva à avaliação diagnóstica. O primeiro passo é demonstrar a hipercortisolemia

patológica e confirmar o diagnóstico da síndrome de Cushing. A segunda etapa é diferenciar entre a doença independente de ACTH e a dependente de ACTH, e, em seguida, realizar exames de imagens das supra-renais. A última etapa para os pacientes com doença dependente de ACTH é determinar a localização anatômica da secreção do hormônio pela RM ou, se não for conclusiva, pela obtenção de amostras de sangue do seio petroso inferior (ASPI) ou do seio cavernoso (ASC).

A determinação do cortisol livre em uma amostra de urina de 24 h coletada ambulatorialmente demonstra excreção excessiva de cortisol (níveis de cortisol livre na urina de 24 h: > 150 μg/24 h). Os níveis urinários de cortisol livre raramente apresentam-se normais na síndrome de Cushing. A determinação do cortisol livre urinário é o exame mais sensível e específico para a triagem e confirmação desse diagnóstico.

A realização do teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona demonstra que não é possível suprimir a produção supra-renal de cortisol com a administração desse corticóide exógeno (dexametasona). O teste de supressão noturna com dexametasona é realizado prescrevendo 1 mg deste fármaco às 23 h e, em seguida, determinando o nível plasmático de cortisol às 8 h da manhã seguinte. Nos indivíduos normais, a dexametasona suprime o pico matutino do cortisol e produz níveis plasmáticos < 5 μg/dℓ (0,14 μmol/ℓ); na síndrome de Cushing, a secreção de cortisol não é suprimida a tal ponto, e os níveis ficam > 10 μg/dℓ (0,28 μmol/ℓ).

Se o teste de supressão noturna com dexametasona for normal, o diagnóstico será improvável; se o cortisol livre urinário também for normal, a síndrome de Cushing poderá ser excluída. Se esses dois exames forem anormais, o paciente terá hipercortisolismo, e o diagnóstico da síndrome de Cushing poderá ser confirmado, desde que os distúrbios que causam resultados falsos positivos (pseudo-síndrome de Cushing) tenham sido excluídos (doença aguda ou crônica, obesidade, hiperestrogenemia, fármacos, alcoolismo e depressão). O teste do CRH é um coadjuvante útil aos pacientes com elevações limítrofes do cortisol urinário resultante da provável pseudo-síndrome de Cushing.

Nos pacientes com resultados inconclusivos ou limítrofes, geralmente se realiza um teste de supressão de 2 dias com baixas doses de dexametasona (0,5 mg a cada 6 h em 8 doses seguidas). Respostas normais a esse teste excluem o diagnóstico da síndrome de Cushing. As respostas normais indicam níveis de cortisol plasmático das 8 h abaixo de 5 μg/dℓ (138 nmol/ℓ); cortisol livre na urina de 24 h abaixo de 10 μg/24 h (< 28 μmol/24 h); e nível de 17-hidroxicorticosteróides na urina de 24 h abaixo de 2,5 mg/24 h (6,9 μmol/24 h) ou 1 mg/g de creatinina (0,3 mmol/mol de creatinina).

A confirmação do diagnóstico da síndrome de Cushing depende da determinação do nível plasmático do ACTH e de um teste de supressão com dexametasona em alta dose (Fig. 21.14). A dosagem do nível plasmático do ACTH ajuda a diferenciar entre as causas ACTH-independentes e as ACTH-dependentes dessa síndrome. O teste de supressão com altas doses de dexametasona ajuda a diferenciar entre a secreção hipofisária e a ectópica do ACTH. Depois desses exames, é necessário realizar estudos de imageamento (p. ex., TC de cortes finos ou RM) para determinar a localização de um provável tumor hipofisário, supra-renal, pulmonar ou de outras estruturas.

Com os carcinomas supra-renais, a TC geralmente mostra massa supra-renal heterogênea com bordas irregulares e acentuação variável dos componentes sólidos pelo contraste. A RM também pode detectar esses tumores e demonstrar a invasão dos grandes vasos.

## MASSA SUPRA-RENAL CLINICAMENTE ASSINTOMÁTICA (INCIDENTALOMA)

As massas supra-renais são comuns. Estudos de necropsia rotineira detectam massas supra-renais em no mínimo 3% dos indivíduos com mais de 50 anos. A maioria dessas lesões não acarreta risco à saúde, mas uma porcentagem pequena causa distúrbios endócrinos. Cerca de 1 em 4.000 tumores supra-renais é maligno.

Alguns tumores supra-renais (incidentalomas) são massas clinicamente assintomáticas descobertas por acaso durante a investigação diagnóstica ou o tratamento de outros distúrbios clínicos (exceto os pacientes que realizam exames de imagens para investigar câncer). A prevalência estimada dos incidentalomas varia de 0,1% dos pacientes submetidos à triagem rotineira pela US; 0,42% dos pacientes avaliados porque têm queixas não-endócrinas; e 4,3% dos pacientes com diagnóstico preestabelecido de câncer. A prevalência aumenta, com a idade, de < 1% entre os indivíduos com menos de 30 anos e chega a 7% dos pacientes com 70 anos ou mais.

Ao exame patológico, as massas supra-renais clinicamente assintomáticas podem ser benignas (adenomas, alguns feocromocitomas, mielolipomas, ganglioneuromas, cistos supra-renais e hematomas) ou malignas (carcinomas adrenocorticais, alguns feocromocitomas e metástases de outros cânceres). O carcinoma adrenocortical ocorre com prevalência estimada de 4 a 12 por milhão de habitantes. O carcinoma desse tipo será mais provável se o tumor supra-renal for volumoso e representa 2% dos tumores ≤ 4 cm, 6% dos tumores com 4,1 a 6 cm e 35% das lesões > 6 cm.

Em geral, a investigação diagnóstica é realizada para determinar se a lesão é hormonalmente ativa ou não-funcionante e se provavelmente é benigna ou maligna.

Nos indivíduos não-selecionados e nos pacientes sem sintomas endócrinos, a maioria dos incidentalomas supra-renais (> 70%) é constituída de tumores não-funcionantes. Entretanto, até 20% dos pacientes têm produção hormonal excessiva subclínica, e esses indivíduos podem correr o risco de desenvolver distúrbios metabólicos ou cardiovasculares. O distúrbio mais comum (cerca de 5 a 10%) é a produção excessiva de cortisol, algumas vezes descrita como síndrome de Cushing subclínica. Distúrbios menos comuns são níveis excessivos das catecolaminas secretadas por feocromocitomas; excesso da aldosterona produzida pelos adenomas; e excesso de hormônios sexuais causado por tumores virilizantes ou feminilizantes. Os especialistas recomendam que todos os pacientes façam um teste de supressão com 1 mg de dexametasona e a dosagem das metanefrinas plasmáticas (ou urinárias) livres, e que os pacientes hipertensos façam dosagens do potássio sérico e da relação entre a atividade da renina plasmática e a concentração da aldosterona plasmática.

Os pacientes com hipersecreção autônoma subclínica de glicocorticóides podem desenvolver distúrbios metabólicos, como resistência à insulina, ou progredir para a síndrome de Cushing bem-desenvolvida.

As dimensões e o aspecto da massa detectada pela TC ou RM podem ajudar a diferenciar entre os tumores benignos e os malignos. Por exemplo, > 60% dos incidentalomas com menos de 4 cm são adenomas benignos e < 2% carcinomas adrenocorticais. Por outro lado, nas lesões com mais de 6 cm, 25% são carcinomas e < 15% adenomas benignos. Além disso, se a TC mostrar massa homogênea de bordas lisas com valor baixo na medida padronizada de absorção dos raios X (valor

de atenuação da TC < 10 unidades Hounsfield [UH]), a lesão provavelmente será benigna. A utilidade da cintigrafia radionuclídica e da tomografia por emissão de pósitrons (TEP) não foi demonstrada. A biopsia de aspiração por agulha fina orientada pela TC pode ajudar a diagnosticar os pacientes com história de câncer e massa heterogênea com índice de atenuação da TC alto (> 20 UH).

Em geral, a intervenção cirúrgica (adrenalectomia convencional ou laparoscópica) está recomendada para os pacientes com incidentalomas unilaterais que, com base na história, no exame físico e nos resultados dos exames laboratoriais, apresentam manifestações clínicas e evidência bioquímica de excesso de glicocorticóides, mineralocorticóides, catecolaminas ou hormônios sexuais. A cirurgia também está indicada para os pacientes com sinais bioquímicos de feocromocitoma independentemente de se são sintomáticos ou não. A abordagem terapêutica aos pacientes com adenomas corticais supra-renais hiperfuncionantes subclínicos é mais controvertida, podendo ser cirúrgica ou conservadora. Os pacientes com tumores > 6 cm de diâmetro são tratados cirurgicamente, enquanto os indivíduos com tumores < 4 cm de diâmetro geralmente fazem apenas monitorações periódicas. Para os pacientes com tumores entre 4 e 6 cm de diâmetro, outros critérios são levados em consideração (p. ex., homogeneidade, atenuação da TC, taxa de crescimento) no processo de decisão. A monitoração recomendada consiste em um segundo exame de imageamento dentro de 6 a 12 meses depois e exames endócrinos subseqüentes para excluir hipersecreção hormonal no mínimo por 4 anos. Para os pacientes com tumores não-funcionantes com dimensões estabilizadas, não se recomenda qualquer monitoração adicional. O acompanhamento dos pacientes com massas não-funcionantes mostra que a grande maioria dos incidentalomas permanece estável em suas dimensões: cerca de 5 a 25% aumentam de tamanho em ≥ 1 cm e 3 a 4% diminuem de tamanho. Em geral, ≤ 20% dos tumores não-funcionantes desenvolvem hipersecreção hormonal (geralmente cortisol, raramente catecolaminas ou aldosterona) quando são monitorados por até 10 anos. Os tumores ≥ 3 cm têm mais tendência de apresentar hiperfunção do que as lesões menores.



## AUTO-AVALIAÇÃO

12. *Quais são os sinais e sintomas do excesso de cada um dos principais grupos dos esteróides supra-renais?*
13. *Quais são as principais causas da síndrome de Cushing?*
14. *Como a regulação da secreção dos glicocorticóides é alterada nos pacientes com a doença de Cushing? E com a secreção ectópica de ACTH? E com tumores supra-renais autônomos?*
15. *Quais são os sinais e sintomas do excesso de glicocorticóides?*
16. *Cite algumas abordagens para confirmar o diagnóstico da doença de Cushing em um paciente com sinais e sintomas sugestivos.*

# INSUFICIÊNCIA ADRENOCORTICAL

Em geral, a insuficiência adrenocortical ocorre porque há destruição ou disfunção do córtex supra-renal (**insuficiência adrenocortical primária**), ou porque a secreção de ACTH hipofisário ou CRH hipotalâmico é deficiente (**insuficiência adrenocortical secundária**). Contudo, as anomalias congênitas de qualquer uma das várias enzimas, que se evidenciam como *erros inatos do metabolismo*, podem resultar na secreção insuficiente de cortisol. As deficiências enzimáticas também podem ser causadas por tratamentos com vários fármacos, como a metirapona, anfenona e mitotano.

O Quadro 21.4 descreve as causas da insuficiência adrenocortical. Independentemente da causa, as manifestações clínicas da insuficiência adrenocortical são causadas pelas deficiências de cortisol, aldosterona e esteróides androgênicos (nas mulheres).

## Etiologia

### A. Insuficiência Adrenocortical Primária

Na maioria dos casos (cerca de 80% dos casos), a insuficiência adrenocortical primária (doença de Addison) é causada pela destruição auto-imune do córtex supra-renal. No passado, a tuberculose das supra-renais era a causa mais freqüente, porém hoje em dia representa cerca de 20% dos casos. Entre as causas menos comuns, estão as doenças granulomatosas, como a histoplasmose, hemorragia ou infarto da supra-renal, carcinomas metastáticos e adrenalite relacionada com a AIDS (citomegalovírus).

A insuficiência supra-renal primária é rara, e as taxas de prevalência relatadas variam de 39 a 60 casos por 1 milhão de habitantes. Entretanto, à medida que cresce o número de pacientes com AIDS e que os pacientes com neoplasias malignas

***Quadro 21.4*** Causas da insuficiência adrenocortical[1]

**Insuficiência adrenocortical primária (doença de Addison)**
- Auto-imune (cerca de 80%)
- Tuberculose
- Hemorragia e infarto das supra-renais
- Histoplasmose e outras infecções granulomatosas
- Carcinoma metastático e linfoma (não-Hodgkin)
- HIV e infecções oportunistas relacionadas com a AIDS
- Amiloidose
- Sarcoidose
- Hemocromatose
- Radioterapia
- Síndrome do anticorpo antifosfolipídico
- Adrenalectomia cirúrgica
- Inibidores enzimáticos (metirapona, aminoglutetimida, trilostano, cetoconazol)
- Agentes citotóxicos e quimioterápicos (mitotano, megestrol)
- Anomalias congênitas (adrenoleucodistrofia ligada ao X, distúrbios enzimáticos, hipoplasia supra-renal, deficiência familiar de glicocorticóides)

**Insuficiência adrenocortical secundária**
- Tratamento crônico com glicocorticóides exógenos
- Tumor hipofisário
- Tumor hipotalâmico
- Deficiência isolada hipotalâmica adquirida de CRH

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Strewler GJ (editores): *Basic and Clinical Endocrinolgy*, 5ª ed. Publicado originalmente pela Appleton & Lange. *Copyright* © 1997, McGraw-Hill Companies, Inc.

sobrevivem por mais tempo, podem ser encontrados mais casos de insuficiência adrenocortical. A doença de Addison é um pouco mais comum nas mulheres, com relação de 1,25:1 entre o sexo feminino e o masculino. Em geral, a doença começa entre a 3ª e a 5ª décadas de vida.

**1. Insuficiência adrenocortical auto-imune —** a destruição auto-imune das glândulas supra-renais parece estar relacionada com a formação dos **anticorpos anti-supra-renais**. Os auto-anticorpos supra-renais circulantes podem ser detectados em mais de 80% dos pacientes com insuficiência supra-renal auto-imune, seja como doença isolada, seja associada à síndrome poliglandular auto-imune tipo 1 ou tipo 2 (ver descrição mais adiante). Existem pelo menos dois tipos de auto-anticorpos supra-renais: anticorpos contra o córtex supra-renal (ACSR) e anticorpos contra a enzima 21-hidroxilase dos esteróides (citocromo P450c21). Esses últimos anticorpos inibem a função de conversão da progesterona em desoxicorticosterona pela enzima 21-hidroxilase (ver Fig. 21.3), contribuindo possivelmente para o início da insuficiência adrenocortical. Os anticorpos contra a 21-hidroxilase são altamente específicos para a doença de Addison. Nos pacientes assintomáticos, esses anticorpos também podem ser previsores importantes do desenvolvimento subseqüente da insuficiência supra-renal. Quando os auto-anticorpos supra-renais estão presentes, 41% dos pacientes desenvolvem insuficiência supra-renal dentro de 3 anos. Nos adultos com outros distúrbios auto-imunes órgão-específicos (p. ex., insuficiência ovariana prematura), pesquisadores demonstraram que a detecção de anticorpos contra o córtex supra-renal ou a 21-hidroxilase estava associada à progressão para a doença de Addison clínica em 21% dos casos e para o hipoadrenalismo subclínico em 29% dos pacientes. Entre as crianças, o risco era ainda maior: nos pacientes portadores de outras doenças auto-imunes órgão-específicas (p. ex., hipoparatireoidismo), a detecção dos auto-anticorpos supra-renais estava associada a um risco de 90% de desenvolver a doença de Addison clínica e a um risco de 10% de avançar para o hipoadrenalismo subclínico. Nos pacientes com insuficiência supra-renal subclínica e auto-anticorpos positivos para ACSR e 21-hidroxilase, o tratamento com corticóide pode causar o desaparecimento dos anticorpos e levar à recuperação da função adrenocortical normal.

Os auto-anticorpos para outros antígenos teciduais também são detectados comumente nos pacientes com insuficiência adrenocortical auto-imune. Estudos detectaram anticorpos contra a tireóide em 45% dos casos, células parietais gástricas em 30%, fator intrínseco em 9%, células paratireóideas em 26%, tecidos gonadais em 17% e células das ilhotas pancreáticas em 8% dos casos.

Por essa razão, não surpreende constatar que a insuficiência supra-renal auto-imune está comumente associada a outros distúrbios endócrinos auto-imunes. Existem descritas duas síndromes poliglandulares diferentes envolvendo as glândulas supra-renais. A **síndrome poliendócrina auto-imune tipo 1 (SPA-1)** é um distúrbio autossômico recessivo raro não-relacionado com o sistema HLA, que começa na infância. O diagnóstico depende da existência de no mínimo duas das anormalidades seguintes: insuficiência supra-renal, hipoparatireoidismo e candidíase mucocutânea. Em alguns casos, há outros distúrbios endócrinos associados, como insuficiência gonadal e diabetes melito tipo 1. Também ocorre maior incidência de outros distúrbios imunológicos não-endócrinos, como alopecia, vitiligo, anemia perniciosa, hepatite crônica e má absorção GI. A patogenia auto-imune dessa síndrome envolve a produção de anticorpos contra o citocromo P450scc, ou enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol. Tal enzima converte o colesterol em pregnenolona como etapa inicial da síntese do cortisol (ver Fig. 21.3). O P450scc está presente nas glândulas supra-renais e nas gônadas, mas não nos demais tecidos afetados pela SPA-1.

A **síndrome poliendócrina auto-imune tipo 2 (SPA-2)** consiste em insuficiência supra-renal, tireoidite de Hashimoto e diabetes melito tipo 1. Essa síndrome está associada aos haplótipos HLA-B8 (DW3) e -DR3. A patogenia envolve a formação de anticorpos contra a enzima 21-hidroxilase citada antes. O auto-anticorpo contra essa enzima não explica os anticorpos formados contra os outros tecidos.

A **síndrome poliendócrina auto-imune tipo 3 (SPA-3)** consiste em doença tireóidea auto-imune e diabetes melito tipo 1, sem insuficiência supra-renal. Ao exame patológico, as glândulas supra-renais são pequenas e atróficas, e suas cápsulas mostram-se espessadas. Há infiltrados linfocíticos densos no córtex supra-renal. As células corticais estão ausentes ou em degeneração e ficam circundadas por estroma fibroso e linfócitos. A medula supra-renal encontra-se preservada.

**2. Tuberculose supra-renal —** a tuberculose causa insuficiência supra-renal por destruição parcial ou total das glândulas supra-renais. Essa destruição geralmente é gradativa e causa um quadro de insuficiência supra-renal crônica. Em geral, a tuberculose supra-renal resulta da disseminação hematogênica da infecção tuberculosa sistêmica (pulmões, trato GI ou rins) para o córtex supra-renal. Ao exame patológico, a supra-renal encontra-se substituída por necrose caseosa, e os tecidos corticais e medulares estão destruídos. A calcificação das supra-renais pode ser detectada radiograficamente em cerca de 50% dos casos.

**3. Hemorragia supra-renal bilateral —** tal hemorragia provoca a destruição rápida das glândulas supra-renais e desencadeia insuficiência supra-renal aguda. Nas crianças, geralmente está relacionada com a septicemia meningocócica fulminante (**síndrome de Waterhouse-Friderichsen**) ou a septicemia por *Pseudomonas*. Em 33% dos casos em adultos, a hemorragia se relaciona com o tratamento anticoagulante para outros distúrbios. Na população adulta, as outras causas são a sepse, distúrbios da coagulação, trombose das veias supra-renais, metástases nas glândulas supra-renais, choque traumático, queimaduras graves, cirurgias abdominais e complicações obstétricas.

Ao exame patológico, as glândulas supra-renais geralmente mostram-se muito aumentadas. O córtex mais interno e a medula apresentam-se totalmente ocupados pelo hematoma. Há necrose isquêmica do córtex mais externo, e apenas uma borda fina de células corticais subcapsulares sobrevive. Em geral, há trombose das veias supra-renais.

A patogenia dessa insuficiência supra-renal aguda parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ACTH induzido pelo estresse, que amplia acentuadamente o fluxo sanguíneo das supra-renais a ponto de suplantar a capacidade de drenagem venosa das glândulas. Em seguida, a trombose pode causar hemorragia. Nos pacientes que sobrevivem, os hematomas podem se calcificar.

**4. Metástases supra-renais —** as metástases supra-renais geralmente se originam dos carcinomas dos pulmões, das mamas e do estômago, do melanoma, do linfoma e de muitas outras neoplasias malignas. Entretanto, a doença metastática raramente causa insuficiência supra-renal porque mais de 90% das duas glândulas precisam ser destruídos para que essa complicação ocorra. Ao exame patológico, as glândulas supra-renais geralmente se encontram muito aumentadas.

**5. Insuficiência supra-renal associada à AIDS —** costuma ocorrer nos estágios avançados da infecção pelo HIV. As glândulas supra-renais comumente são afetadas pelas infecções oportunistas (principalmente citomegalovírus, *Mycobacterium avium-intracellulare* disseminado, *M. tuberculosis, Cryptococcus neoformans, Pneumocystis jiroveci* e *Toxoplasma gondii*) ou por neoplasias, como o sarcoma de Kaposi. Embora o envolvimento patológico das glândulas supra-renais seja comum, a insuficiência supra-renal evidenciada clinicamente não é freqüente. Mais da metade dos pacientes com AIDS tem adrenalite necrosante (na maioria dos casos, resultante da infecção pelo citomegalovírus), porém o acometimento geralmente se limita a menos de 50 a 70% das glândulas. Como a insuficiência supra-renal não ocorre até que mais de 90% das glândulas sejam destruídos, as manifestações clínicas dessa doença ocorrem em menos de 5% dos pacientes com AIDS.

Além disso, os fármacos utilizados pelos pacientes com AIDS podem alterar a secreção e o metabolismo dos esteróides. O cetoconazol interfere na síntese dos esteróides pelas supra-renais e gônadas. A rifampicina, fenitoína e opióides aceleram o metabolismo desses hormônios.

Por fim, várias citocinas (como o fator alfa da necrose tumoral [TNF]-α e interferona) liberadas pelos macrófagos na AIDS podem inibir o eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal.

Todos os pacientes com AIDS devem ser considerados sob grande risco de desenvolver insuficiência supra-renal primária ou secundária. Como os pacientes com essa doença vivem mais graças ao aperfeiçoamento do tratamento, as anormalidades subclínicas podem progredir para insuficiência supra-renal clinicamente significativa.

Na insuficiência supra-renal associada à AIDS, os pesquisadores demonstraram um desvio na produção dos mineralocorticóides e androgênios para a síntese de maiores quantidades de glicocorticóides, talvez como resposta ao estresse da doença grave. Contudo, a hiponatremia freqüentemente detectada nos pacientes com AIDS é devida mais comumente à síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético (SSIADH ou vasopressina) do que à insuficiência supra-renal.

**6. Síndrome do anticorpo antifosfolipídico —** em alguns casos, a insuficiência supra-renal primária é causada pela síndrome do anticorpo antifosfolipídico (abortamentos espontâneos repetidos, obstrução vascular cerebral, tromboses arteriais e venosas múltiplas, bem como trombocitopenia acompanhadas e, talvez, causadas pelo anticorpo antifosfolipídico circulante). Tal distúrbio está associado aos haplótipos HLA-A1, -B8 e -DR3. Nessa síndrome, o anticorpo antifosfolipídico (também conhecido como anticoagulante lúpico) e a trombocitopenia causam trombose ou hemorragia supra-renal. Os especialistas recomendam a triagem para os anticorpos antifosfolipídicos em todos os casos de hemorragia ou infarto supra-renal. Além disso, a triagem para a insuficiência supra-renal é indicada para todos os pacientes com testes positivos para anticorpo antifosfolipídico que referirem sinais e sintomas, como febre, fraqueza, astenia, náuseas ou vômitos, ou dor abdominal.

**7. Insensibilidade hereditária ao ACTH —** as síndromes de insensibilidade hereditária ao ACTH constituem um grupo de doenças raras nas quais a resistência a esse hormônio é a única anormalidade ou está associada a outros sinais e sintomas. Os dois distúrbios autossômicos recessivos são a **deficiência familiar de glicocorticóides** e a **síndrome do A triplo** (insuficiência supra-renal [do inglês *adrenal*], alacrimia, acalasia e vários sintomas neurológicos). Na deficiência familiar de glicocorticóides, a insensibilidade do córtex supra-renal ao ACTH diminui as secreções supra-renais de glicocorticóides e androgênios, bem como aumenta a secreção hipofisária de ACTH. A sensibilidade à angiotensina II mantém-se normal. Os lactentes e as criancinhas afetados são levados ao médico porque apresentam sinais e sintomas de deficiência de cortisol, principalmente hiperpigmentação cutânea, retardo do crescimento, hipoglicemia recidivante e infecções repetidas. Mais tarde, as crianças maiores podem ter estatura elevada em virtude da idade óssea avançada. Esse diagnóstico deve ser considerado quando a secreção de cortisol não responde à estimulação com ACTH exógeno ou endógeno. Ao exame histológico, há preservação da zona glomerulosa, mas degeneração das zonas fasciculada e reticular.

As síndromes de insensibilidade hereditária ao ACTH têm no mínimo três causas moleculares diferentes. Em alguns pacientes com deficiência familiar de glicocorticóides, a resistência ao ACTH é causada por uma entre várias mutações *missense* (sentido trocado) dentro da região de codificação do receptor desse hormônio (*MC2R*) ou por mutações da proteína de transporte intracelular do colesterol, também conhecida como proteína reguladora aguda da esteroidogênese (StAR). Alguns casos da deficiência familiar de glicocorticóides não estão relacionados com o lócus *MCR2* do cromossomo 18p11,2, o que sugere que haja heterogeneidade genética. A síndrome do A triplo foi mapeada em um gene do cromossomo 12q13 sem qualquer indício de heterogeneidade genética.

**8. Adrenoleucodistrofia ligada ao X —** a adrenoleucodistrofia é um distúrbio ligado ao X que se caracteriza por insuficiência supra-renal e desmielinização progressiva do sistema nervoso. Existem dois padrões diferentes descritos: adrenoleucodistrofia cerebral e adrenomieloneuropatia. No primeiro grupo, a insuficiência supra-renal e os sintomas neurológicos ocorrem nos meninos (início aos 5 a 15 anos de idade). Os sinais e os sintomas neurológicos são causados pela inflamação intensa e desmielinização do SNC: convulsões, cegueira cortical, demência, coma e morte, geralmente antes da puberdade. A adrenomieloneuropatia acomete homens jovens (início 15 e 30 anos de idade). Em geral, a insuficiência supra-renal acompanha-se de hipogonadismo. O envolvimento neurológico inclui desmielinização não-inflamatória da medula espinhal e do sistema nervoso periférico (axoniopatia com neuropatia periférica sensorial e motora, bem como disfunção vesical), assim como, em alguns casos, também do SNC (cegueira para as cores, paralisia espástica).

A patogenia dos dois tipos de adrenoleucodistrofia envolve a deficiência de uma enzima peroxissômica (sintase da acil-CoA dos ácidos graxos de cadeias muito longas) causada pela mutação do seu gene (*ABCD1*). Normalmente, essa enzima catalisa a conversão dos ácidos graxos de cadeia muito longa em cetonas; com sua ausência, tais ácidos graxos acumulam-se nos ésteres de colesterol circulantes. A acumulação dos ácidos graxos de cadeia muito longa e do colesterol esterificado nas glândulas supra-renais parece ser responsável pela destruição das células supra-renais e insuficiência glandular. Mais de 500 mutações diferentes foram detectadas no gene *ABCD1* anormal. A identificação dos indivíduos heterozigotos para adrenoleucodistrofia ligada ao X pode oferecer a oportunidade de evitar a doença por meio do aconselhamento genético. Os exames diagnósticos devem ser oferecidos aos parentes de alto risco dos pacientes com adrenoleucodistrofia ligada ao X, inclusive aos membros da família mais ampla.

**9. Outros distúrbios —** a mutação do gene *DAX1* pode causar hipoplasia supra-renal congênita ligada ao X que se caracteriza

por insuficiência supra-renal de início tardio e hipogonadismo hipogonadotrópico com oligospermia. A mutação do gene *SF-1* também está associada à insuficiência supra-renal detectável clinicamente.

### B. Insuficiência Adrenocortical Secundária

Na maioria dos casos, a insuficiência adrenocortical secundária é causada pela deficiência de ACTH associada ao tratamento prolongado com glicocorticóides exógenos. Em casos raros, a deficiência desse hormônio resulta de tumores hipotalâmicos ou hipofisários, ou da deficiência isolada de CRH.

## Fisiopatologia

### A. Insuficiência Adrenocortical Primária

A destruição progressiva do córtex supra-renal, como ocorre nas doenças auto-imunes, na tuberculose e em outros processos infiltrativos, causa inicialmente redução das reservas dos glicocorticóides supra-renais. A secreção basal desses hormônios permanece normal, mas não aumenta em resposta ao estresse e às intervenções cirúrgicas; traumatismo ou infecção podem desencadear uma crise supra-renal aguda. Com a perda adicional dos tecidos corticais, mesmo as secreções basais dos glicocorticóides e mineralocorticóides tornam-se insuficientes, e o paciente apresenta manifestações clínicas da insuficiência supra-renal crônica. A redução do cortisol plasmático atenua a inibição da secreção hipofisária do ACTH por *feedback* (Fig. 21.12), e o nível plasmático deste último hormônio aumenta (Fig. 21.15).

A rápida destruição do córtex supra-renal, que ocorre na septicemia ou hemorragia supra-renal, causa a perda repentina das secreções dos glicocorticóides e mineralocorticóides, bem como provoca uma crise supra-renal aguda.

### B. Insuficiência Adrenocortical Secundária

A insuficiência adrenocortical secundária ocorre quando altas doses dos glicocorticóides são administradas por seus efeitos antiinflamatórios e imunossupressores como tratamento da asma, artrite reumatóide, colite ulcerativa e outras doenças. Se esse tratamento for mantido por mais de 4 a 5 semanas, causará a supressão prolongada das secreções de CRH, ACTH e cortisol endógenos (Fig. 21.12). Se o tratamento com corticóide exógeno for interrompido repentinamente, o hipotálamo e a hipófise não conseguirão responder normalmente à redução do nível de glicocorticóides circulantes. O paciente poderá desenvolver sinais e sintomas de insuficiência adrenocortical crônica ou, se estiver submetido a estresse, apresentar uma crise supra-renal aguda. A supressão prolongada do eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal pode ser evitada pela administração do corticóide em dias alternados, sempre que isso for possível.

A deficiência de ACTH é o principal problema na insuficiência adrenocortical secundária. A deficiência desse hormônio causa reduções das secreções de cortisol e androgênios, mas a aldosterona geralmente continua normal. Nos estágios iniciais, há diminuição das reservas hipofisárias do ACTH. As secreções basais do ACTH e cortisol podem permanecer normais, porém não aumentam em resposta ao estresse. Com a progressão da doença, ocorrem a redução adicional da secreção de ACTH, atrofia do córtex supra-renal e diminuição da secreção basal de cortisol. Nesse estágio, há redução da resposta do ACTH não apenas ao estresse mas também do cortisol supra-renal à estimulação com ACTH exógeno.

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da deficiência de glicocorticóides são inespecíficas: fraqueza, letargia, fadiga aos mínimos esforços, anorexia, náuseas e vômitos ocasionais. A hipoglicemia ocorre em alguns casos. Na insuficiência supra-renal primária, também há hiperpigmentação da pele e das mucosas. Na insuficiência supra-renal secundária, não ocorre hiperpigmentação, mas o paciente pode referir artralgias e mialgias. As outras manifestações clínicas da insuficiência adrenocortical estão relacionadas no Quadro 21.5 e são detalhadas no texto.

A redução da gliconeogênse predispõe à hipoglicemia. A hipoglicemia grave pode ocorrer espontaneamente nas crianças. Nos adultos, o nível da glicose sanguínea permanece normal, contanto que a ingestão calórica seja suficiente, mas o jejum causa hipoglicemia grave (e potencialmente fatal). Na crise supra-renal aguda, a hipoglicemia também pode ser desencadeada por febre, infecção ou náuseas e vômitos.

Na insuficiência supra-renal primária, o nível plasmático persistente baixo ou indetectável de cortisol causa hipersecreção acentuada de ACTH pela hipófise. Como o ACTH possui atividade MSH intrínseca, podem ocorrer várias anormalidades da pigmentação, o que inclui hiperpigmentação generalizada (escurecimento difuso da pele); intensificação da pigmentação das dobras cutâneas, dos leitos ungueais, dos mamilos e das aréolas, das áreas submetidas à pressão (como as articulações dos dedos das mãos e dos pés, cotovelos e joelhos) e das cicatrizes formadas depois do início dos níveis altos de ACTH; bronzeamento excessivo e formação de sardas nas áreas cutâneas expostas; e hiperpigmentação da mucosa oral, das gengivas, bem como das áreas perivaginais e perianais. Tais alterações não ocorrem na insuficiência supra-renal secundária porque, nesse distúrbio, a secreção de ACTH está baixa em vez de alta.

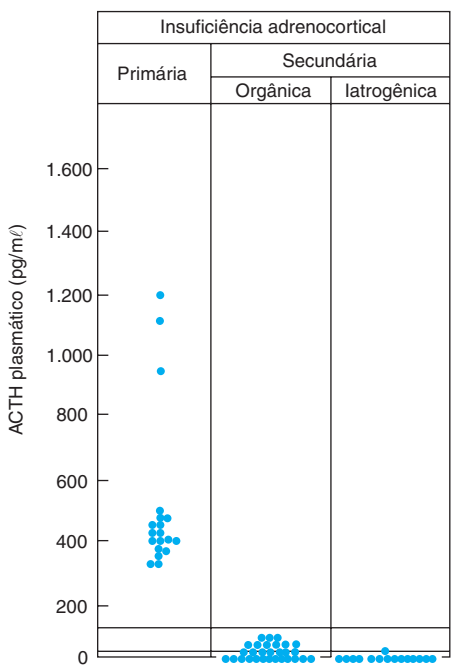



***Fig. 21.15*** **Níveis plasmáticos basais de ACTH nas insuficiências adrenocorticais primária e secundária.** (Reproduzido, com autorização, de Irvine WJ, Toft AD, Feek CM: Addison's disease. Em *The Adrenal Gland.* James VHT [editor]. Raven Press, 1979.)

***Quadro 21.5*** Manifestações clínicas da insuficiência adrenocortical[1]

| |
|---|
| **Insuficiência supra-renal primária e secundária** |
| Fadiga, fraqueza e depressão mental |
| Anorexia, emagrecimento |
| Tonteira, hipotensão ortostática |
| Náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarréia |
| Hiponatremia |
| Hipoglicemia |
| Anemia normocítica, linfocitose, eosinofilia |
| **Insuficiência supra-renal primária** |
| Hiperpigmentação da pele e das mucosas |
| Desejo intenso de ingerir sal |
| Hiperpotassemia |
| **Insuficiência supra-renal secundária** |
| Palidez |
| Amenorréia, redução da libido, impotência |
| Escassez de pêlos púbicos e axilares |
| Testículos pequenos |
| Déficit de crescimento pré-púbere, puberdade retardada |
| Cefaléia, queixas visuais |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Oelkers W: Current concepts: Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996;335:1206.

O vitiligo ocorre em 4 a 17% dos pacientes com a forma auto-imune da insuficiência supra-renal, mas é rara na insuficiência causada por outros distúrbios.

Na insuficiência supra-renal primária, a deficiência de aldosterona acarreta perda renal de $Na^+$ e retenção de $K^+$, que causam hipovolemia e hiperpotassemia. A hipovolemia causa azotemia pré-renal e hipotensão. Cerca de 20% dos pacientes com insuficiência supra-renal referem desejo intenso de ingerir sal.

Alguns pacientes também não conseguem excretar uma sobrecarga de água e podem desenvolver hiponatremia, que reflete a retenção de mais água do que $Na^+$. A excreção anormal da água provavelmente está relacionada com os aumentos da secreção de vasopressina pela neuroipófise (parte posterior da hipófise) e pode ser atenuada pela administração de glicocorticóides. Além disso, a taxa de filtração glomerular (TFG) mostra-se baixa. O tratamento com mineralocorticóides aumenta a TFG porque recupera o volume plasmático, enquanto o tratamento com glicocorticóides aumenta ainda mais a TFG.

A incapacidade de excretar uma sobrecarga de água pode predispor à intoxicação hídrica. Exemplos significativos disso ocorrem ocasionalmente quando pacientes com insuficiência supra-renal não-tratada recebem infusões de glicose e, em seguida, apresentam febre alta (***febre da glicose***), entram em colapso e morrem. A patogenia de tal distúrbio está relacionada com o metabolismo da glicose, que deixa a água livre para diluir o líquido extracelular. Essa diluição gera um gradiente osmótico entre o líquido intersticial e as células do centro termorregulador do hipotálamo, que provoca edema e disfunção celulares.

Na insuficiência supra-renal secundária, a secreção de aldosterona pela zona glomerulosa geralmente encontra-se preservada. Desse modo, as manifestações clínicas da deficiência de mineralocorticóides — como a depleção do volume, desidratação, hipotensão e distúrbios eletrolíticos — geralmente não ocorrem. A hiponatremia pode ser causada pela incapacidade de excretar um volume excessivo de água, mas não se acompanha de hiperpotassemia.

Cerca de 90% dos pacientes têm hipotensão, o que comumente causa sintomas ortostáticos e, ocasionalmente, síncope ou hipotensão na posição deitada. A hiperpotassemia pode causar arritmias cardíacas fatais em alguns casos. O choque refratário às medidas terapêuticas pode ocorrer nos pacientes com deficiência de glicocorticóides submetidos a estresse. A musculatura lisa vascular torna-se menos sensível à epinefrina e norepinefrina circulantes, e os capilares dilatam e tornam-se permeáveis. Esses efeitos dificultam a compensação vascular da hipovolemia e provocam colapso vascular. Alguns autores descreveram miocardiopatia reversível.

A deficiência de cortisol comumente causa perda do apetite, emagrecimento e distúrbios GI. O emagrecimento é comum e, nos casos crônicos, pode ser grave (15 kg ou mais). Náuseas e vômitos ocorrem na maioria dos casos, mas a diarréia é menos comum. Em geral, essas queixas GI pioram durante a crise supra-renal aguda.

Nas mulheres com insuficiência supra-renal, pode haver perda dos pêlos púbicos e axilares em conseqüência da secreção reduzida dos androgênios supra-renais. A amenorréia é comum e, na maioria dos casos, está relacionada com o emagrecimento e a doença crônica, mas algumas vezes é secundária à insuficiência ovariana ou hiperprolactinemia.

As principais conseqüências neurológicas da insuficiência supra-renal são os distúrbios da personalidade (irritabilidade, apreensão, incapacidade de concentrar-se e labilidade emocional), hipersensibilidade aos estímulos olfatórios e gustativos, bem como o aparecimento de ondas eletroencefalográficas mais lentas do que o ritmo alfa normal.

Os pacientes em **crise supra-renal aguda** apresentam sinais e sintomas, como febre alta, fraqueza, apatia e confusão mental. A anorexia, as náuseas e os vômitos podem causar depleção do volume plasmático e desidratação. A dor abdominal pode ser semelhante à de um processo abdominal agudo. Algumas evidências sugerem que os sinais e sintomas da deficiência aguda de glicocorticóides sejam mediados pelos níveis plasmáticos significativamente altos de citocinas (principalmente, a IL-6, bem como, em menor grau, IL-1 e TNF-$\alpha$). É comum encontrar hiponatremia, hiperpotassemia, linfocitose, eosinofilia e hipoglicemia. A crise supra-renal aguda pode ocorrer nos pacientes com deficiência de ACTH ainda não diagnosticada e nos indivíduos tratados com corticóides, cujas doses não são aumentadas durante os períodos de estresse. Os fatores desencadeantes são infecções, traumatismo, cirurgia e desidratação. Se não for detectada e tratada, o coma, a hipotensão ou o choque refratário aos agentes vasopressores poderão levar o paciente rapidamente ao óbito.

Entre as anormalidades laboratoriais da insuficiência adrenocortical primária, encontram-se a hiponatremia, hiperpotassemia, hipoglicemia ocasional e azotemia branda (Quadro 21.6). A deficiência de mineralocorticóides causa hiponatremia e hiperpotassemia. A azotemia com elevações da uréia sanguínea e da creatinina sérica é secundária à depleção do volume e desidratação. É comum detectar acidose branda. A hipercalcemia branda a moderada não é freqüente.

Na insuficiência adrenocortical secundária, a secreção dos mineralocorticóides geralmente se mantém normal. Por essa razão, os níveis séricos de $Na^+$, $K^+$, creatinina, uréia e bicarbonato geralmente estão normais. A glicose plasmática pode se encontrar baixa, embora não seja comum ocorrer hipoglicemia.

Entre as manifestações hematológicas da insuficiência supra-renal, estão as anemias normocrômica e normocítica, neutropenia, linfocitose, monocitose e eosinofilia. A hiperprolactinemia

***Quadro 21.6*** Níveis plasmáticos típicos dos eletrólitos em seres humanos normais e pacientes com doenças adrenocorticais[1]

| | $Na^+$ (mEq/ℓ) | $K^+$ (mEq/ℓ) | $Cl^-$ (mEq/ℓ) | $HCO_3^-$ (mEq/ℓ) |
|---|---|---|---|---|
| Normal | 142 | 4,5 | 105 | 25 |
| Insuficiência supra-renal | 120 | 6,7 | 85 | 45 |
| Hiperaldosteronismo primário | 145 | 2,4 | 96 | 41 |
| Hipoaldosteronismo | 145 | 6,7 | 105 | 25 |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.

ocorre quando os níveis séricos de cortisol estão baixos. As radiografias do abdome mostram calcificações supra-renais em cerca de 50% dos pacientes com a doença de Addison causada pela tuberculose supra-renal e em uma porcentagem menor dos pacientes com hemorragia supra-renal bilateral. A TC pode detectar calcificações supra-renais com freqüência ainda maior nesses casos e demonstrar o crescimento bilateral das glândulas nos casos de hemorragia supra-renal; infecções, como tuberculose, doenças fúngicas ou citomegalovirose; metástases; e outras doenças infiltrativas. As anormalidades eletrocardiográficas são baixa voltagem, eixo QRS verticalizado e alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T, causadas pelas anormalidades eletrolíticas (p. ex., ondas T apiculadas da hiperpotassemia).

## Diagnóstico

### A. Insuficiência Supra-renal Primária

Para estabelecer o diagnóstico da insuficiência supra-renal primária plenamente desenvolvida, o médico precisa demonstrar que o nível plasmático do cortisol está baixo (< 3 μg/dℓ; 84 nmol/ℓ) e que as glândulas supra-renais não conseguem responder normalmente à estimulação pelo ACTH. Em geral, isso é conseguido por um teste de estimulação com ACTH (Fig. 21.16). Para tanto, o médico dosa o cortisol plasmático às 8 h e, em seguida, administra 250 μg de ACTH sintético (cosintropina) IV ou IM. Os níveis plasmáticos do cortisol são dosados novamente dentro de 60 e 120 min. Os indivíduos nor-

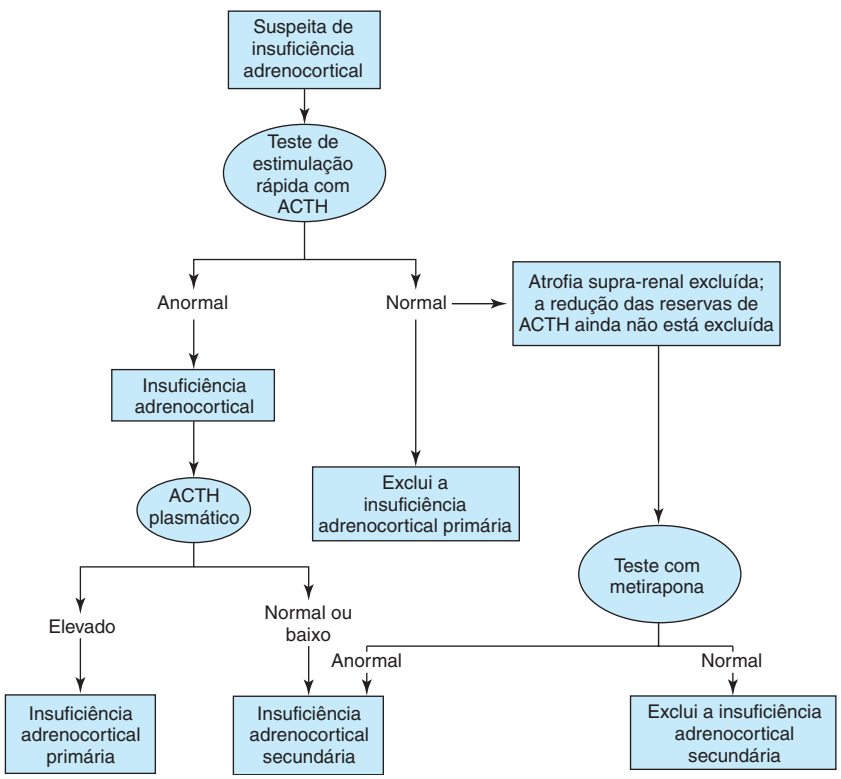



***Fig. 21.16*** Avaliação diagnóstica dos casos suspeitos de insuficiência supra-renal primária ou secundária. Os retângulos circundam os diagnósticos clínicos, enquanto os círculos ovais envolvem os exames diagnósticos. (Redesenhado e reproduzido, com autorização, de Miller WL, Tyrrell JB: The adrenal cortex. Em *Endocrinology and Metabolism*, 3ª ed., Felig P, Baxter JD, Frohman LA [editores]. McGraw-Hill, 1995.)

mais têm concentrações normais de cortisol plasmático às 8 h e geralmente apresentam aumentos de duas vezes ou mais no nível desse hormônio depois da administração da cosintropina. Os pacientes com a doença de Addison têm cortisol plasmático baixo pela manhã e praticamente não aumentam o nível desse hormônio depois da cosintropina. Com especificidade de 95%, a sensibilidade do teste de estimulação com 250 μg de cosintropina é de 97% para a insuficiência supra-renal primária.

### B. Insuficiência Supra-renal Secundária

O diagnóstico da deficiência de ACTH associada à administração de glicocorticóides é sugerido pela história de tratamento prolongado com esses fármacos ou pela detecção de manifestações cushingóides ao exame físico. Os tumores hipotalâmicos ou hipofisários que causam deficiência de ACTH geralmente acarretam sinais e sintomas de outras endocrinopatias. A secreção insuficiente de outros hormônios hipofisários, como LH, FSH ou TSH, pode causar hipogonadismo ou hipotireoidismo. A secreção excessiva de hormônio do crescimento ou de prolactina por um adenoma hipofisário pode produzir acromegalia ou amenorréia e galactorréia. Infelizmente, o teste de estimulação convencional com ACTH utiliza uma dose suprafisiológica (250 μg de ACTH), capaz de estimular transitoriamente o córtex supra-renal de alguns pacientes com insuficiência supra-renal secundária (hipofisária ou hipotalâmica). Por essa razão, com especificidade de 95%, a sensibilidade do teste de estimulação com 250 μg de cosintropina é de apenas 57% para a insuficiência supra-renal secundária. Assim, durante a investigação dos pacientes com etiologias centrais suspeitas, alguns especialistas recomendam hoje a utilização de uma dose mais baixa (1 μg) de ACTH para esse teste de estimulação. Contudo, a sensibilidade do teste de estimulação com 1 μg de cosintropina é de apenas 61%. Conseqüentemente, para os pacientes nos quais a probabilidade pré-teste de insuficiência supra-renal secundária for grande, recomenda-se a realização dos testes de estimulação do hipotálamo.



AUTO-AVALIAÇÃO

17. *Quais são as principais causas da deficiência de glicocorticóides?*
18. *Quais são os outros distúrbios auto-imunes com os quais a insuficiência supra-renal auto-imune está associada?*
19. *Quais são as principais causas da hemorragia supra-renal?*
20. *Quais são os sinais e sintomas clínicos da insuficiência supra-renal?*
21. *Cite algumas abordagens para estabelecer o diagnóstico da insuficiência supra-renal em pacientes com sinais e sintomas sugestivos?*

## HIPERALDOSTERONISMO (PRODUÇÃO EXCESSIVA DE MINERALOCORTICÓIDES)

O **hiperaldosteronismo primário** é causado pela secreção excessiva e descontrolada de aldosterona pelo córtex supra-renal. Hoje, sabe-se que essa é causa mais comum de hipertensão potencialmente curável e tratável por medidas específicas. O **hiperaldosteronismo secundário** ocorre porque a secreção de aldosterona é estimulada pelos níveis excessivos da renina liberada pelo aparelho justaglomerular dos rins.

As manifestações clínicas do hiperaldosteronismo também podem ser causadas pelo excesso de mineralocorticóides não mediado pela aldosterona. Entre as causas, estão a síndrome de Cushing; a hiperplasia supra-renal congênita resultante da deficiência de 11β-hidroxilase ou 17α-hidroxilase; a síndrome do excesso aparente de mineralocorticóides resultante da deficiência de desidrogenase dos 11β-hidroxisteróides (11β-HSD); a resistência primária aos glicocorticóides; e a síndrome de Liddle resultante de mutações ativadoras do gene que codifica as subunidades alfa e beta do canal de sódio das células epiteliais renais.

### Etiologia

As causas do hiperaldosteronismo estão relacionadas no Quadro 21.7.

### A. Hiperaldosteronismo Primário

Em geral, o **hiperaldosteronismo primário** é causado por um tumor secretor de aldosterona do córtex supra-renal, na maioria dos casos um **adenoma** solitário (Fig. 21.17). Em alguns casos, também são encontrados pequenos adenomas-satélites. Os adenomas são facilmente identificados por sua coloração amarelo-dourada característica. O córtex supra-renal adjacente pode estar comprimido. Os adenomas que produzem quantidades excessivas de aldosterona são indistinguíveis dos que sintetizam níveis excessivos de cortisol, exceto que tendem a ser menores (em geral, < 2 cm de diâmetro). Tradicionalmente, o hiperaldosteronismo primário era considerado uma causa rara de hipertensão que não precisava ser investigada se não houvesse hipopotassemia. Entretanto, o desenvolvimento e a utilização prática da relação entre a concentração plasmática de aldosterona e a atividade da renina plasmática como teste de triagem para a população hipertensa têm aumentado expres-

***Quadro 21.7*** Causas do hiperaldosteronismo

| |
|---|
| **Hiperaldosteronismo primário** |
| Adenoma adrenocortical secretor de aldosterona |
| Hiperplasia bilateral da zona glomerulosa |
| Hiperaldosteronismo tratável com glicocorticóide |
| Carcinoma adrenocortical secretor de aldosterona (raro) |
| Idiopático |
| **Hiperaldosteronismo secundário** |
| Isquemia renal |
| Estenose da artéria renal |
| Hipertensão maligna |
| Redução do volume intravascular |
| Insuficiência cardíaca congestiva |
| Uso crônico de diuréticos ou laxantes |
| Estados de hipoproteinemia (cirrose, síndrome nefrótica) |
| Distúrbios que causam perda de sódio |
| Insuficiência renal crônica |
| Acidose tubular renal |
| Hiperplasia das células justaglomerulares (síndrome de Bartter) |
| Vômitos provocados secretamente ou ingestão oculta de diuréticos (pseudo-síndrome de Bartter) |
| Anticoncepcionais orais |
| Tumores secretores de renina (raros) |

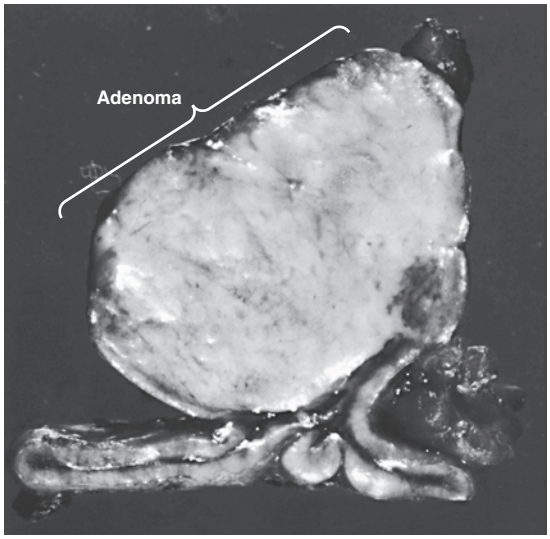



***Fig. 21.17*** Corte transversal da supra-renal que demonstra um adenoma do córtex supra-renal de um paciente com hiperaldosteronismo primário. Na maioria dos casos, os aspectos macroscópico e microscópico não permitem a diferenciação entre os adenomas que secretam aldosterona e os que secretam cortisol. (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed. Publicado originalmente pela Appleton & Lange. *Copyright* © 1998, McGraw-Hill Companies, Inc.)

sivamente a taxa de detecção, sugerindo que o hiperaldosteronismo primário seja realmente muito comum nos pacientes hipertensos; a maioria desses pacientes tem níveis séricos normais de potássio. Até 15% dos pacientes com diagnóstico de hipertensão idiopática possuem hiperaldosteronismo primário.

A **hiperplasia supra-renal bilateral** é responsável pela maioria dos casos restantes de hiperaldosteronismo primário (idiopático). Os pacientes têm hiperplasia não-adenomatosa bilateral da zona glomerulosa. A coleta seletiva de amostra das veias supra-renais para avaliar a possibilidade de secreção localizada lateralmente de aldosterona é o método mais confiável para diferenciar entre o adenoma unilateral secretor de aldosterona e a hiperplasia supra-renal bilateral.

A **hiperplasia supra-renal unilateral** é uma causa rara de hiperaldosteronismo. A coleta seletiva de amostras das veias supra-renais, para determinar as concentrações plasmáticas da aldosterona, pode ajudar a definir se a doença é unilateral.

Os **carcinomas adrenocorticais** que secretam apenas aldosterona são extremamente raros. Em geral, esses tumores são volumosos.

Alguns autores descreveram uma forma hereditária autossômica dominante de hiperaldosteronismo — **aldosteronismo tratável com glicocorticóides (ATG)** ou **hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-1)**. Como foi assinalado no Cap. 11, os pacientes afetados têm um gene *híbrido* para a 11β-hidroxilase sintase da aldosterona, no qual os elementos reguladores do gene da 11β-hidroxilase estão fundidos com a região de codificação do gene da sintase da aldosterona. Por essa razão, o ACTH estimula a atividade da sintase da aldosterona. O gene híbrido *CYP11B1/CYP11B2* origina-se de um cruzamento desigual entre os dois genes *CYP11B* durante a meiose. O gene híbrido pode ser detectado no DNA dos leucócitos do sangue periférico pelas técnicas de *Southern blot* ou reação em cadeia da polimerase. O fenótipo clínico varia da hipertensão grave de início precoce até as elevações muito mais brandas da pressão arterial; a hipopotassemia geralmente é branda. Os pacientes afetados aparentemente têm maior risco de desenvolver AVE em idade precoce. Como a expressão do gene híbrido é estimulada pelo ACTH, resultando na produção exagerada de aldosterona e outros esteróides, o hiperaldosteronismo pode ser suprimido pelos glicocorticóides. O tratamento com doses baixas de dexametasona inibe a secreção de ACTH bem como reverte as manifestações bioquímicas e clínicas da doença.

O **hiperaldosteronismo familiar tipo II (HF-II)** é genética e clinicamente indistinguível do HF-I. A doença caracteriza-se pelo padrão hereditário autossômico dominante e pela hipersecreção de aldosterona em conseqüência da hiperplasia do córtex supra-renal ou de um adenoma secretor de aldosterona. Ao contrário do HF-I, o HF-II não pode ser suprimido pelo tratamento com dexametasona. Embora sua base genética ainda não tenha sido definida, estudos demonstraram que o gene híbrido *CYP11B1/CYP11B2* não é responsável pelo HF-II. Hoje, está sendo realizado um amplo estudo genômico para detectar as mutações genéticas responsáveis.

Em alguns casos, não é possível detectar qualquer anormalidade bem-definida na glândula apesar do hiperaldosteronismo evidente.

### B. Hiperaldosteronismo Secundário

O **hiperaldosteronismo secundário** é comum, resultando da produção excessiva de renina pelo aparelho justaglomerular dos rins. A secreção exagerada de renina ocorre em resposta à (1) isquemia renal (p. ex., estenose da artéria renal ou hipertensão maligna), (2) contração do volume intravascular (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, síndrome nefrótica, abuso de laxantes ou diuréticos), (3) doenças que acarretam a perda de $Na^+$ (p. ex., insuficiência renal crônica ou acidose tubular renal), (4) hiperplasia do aparelho justaglomerular (síndrome de Bartter) ou (5) tumores secretores de renina. Nessas circunstâncias, a estimulação da zona glomerulosa pelo sistema renina-angiotensina aumenta a produção de aldosterona.

No hiperaldosteronismo secundário, o exame patológico das supra-renais pode ser macroscopicamente normal, porém a microscopia demonstra a hiperplasia da zona glomerulosa.

## Fisiopatologia

No hiperaldosteronismo primário, há elevação primária da secreção de aldosterona pelos tecidos anormais da zona glomerulosa (adenoma ou hiperplasia). Contudo, os níveis circulantes de aldosterona ainda são controlados até certo ponto pelas variações da secreção de ACTH. O excesso crônico de aldosterona causa a expansão dos volumes do líquido extracelular e do volume plasmático. Por sua vez, essa expansão é percebida pelos receptores de estiramento do aparelho justaglomerular e pelo fluxo de $Na^+$ pela mácula densa, resultando na supressão da produção de renina e atividade baixa da renina plasmática circulante.

Os pacientes com hiperaldosteronismo secundário também produzem quantidades excessivamente grandes de aldosterona — mas, ao contrário dos pacientes com hiperaldosteronismo primário, têm aumento da atividade da renina plasmática.

## Conseqüências clínicas do excesso de mineralocorticóides

As principais conseqüências do excesso crônico de aldosterona são a retenção de $Na^+$ bem como perda de $K^+$ e $H^+$ pelos rins.

Inicialmente, o excesso de aldosterona estimula a reabsorção do $Na^+$ pelos túbulos coletores e distais dos rins, acarretando a expansão do volume do líquido extracelular e elevação da pressão arterial. Entretanto, quando a expansão do líquido extracelular atinge determinado nível, a excreção de $Na^+$ recomeça apesar da ação persistente da aldosterona nos túbulos renais. Esse ***fenômeno de escape*** provavelmente é causado pelo aumento da secreção do **peptídio natriurético atrial**. Como o fenômeno de escape provoca a excreção do sal em excesso, os pacientes afetados não têm edema. Tal escape da ação da aldosterona não ocorre nos túbulos distais. Nessas estruturas, os níveis altos de aldosterona promovem a permuta contínua de $Na^+$ por $K^+$ e $H^+$, além de causar depleção de $K^+$ e alcalose. Os pacientes afetados não têm hipernatremia extrema porque a água fica retida junto com o $Na^+$.

O excesso crônico de aldosterona também causa diurese prolongada de $K^+$. As reservas totais de $K^+$ do organismo ficam reduzidas, e o paciente desenvolve hipopotassemia. Os pacientes podem queixar-se de cansaço, perda do vigor, fraqueza, noctúria e lassidão, todas manifestações devidas à depleção do $K^+$. A deficiência prolongada de $K^+$ lesa os rins (**nefropatia hipopotassêmica**) e causa resistência ao ADH (vasopressina). A perda resultante da capacidade de concentração renal provoca sede e poliúria (principalmente à noite).

Quando a perda de $K^+$ é profunda, o $K^+$ intracelular é substituído pelo $Na^+$ e $H^+$. A transferência intracelular do $H^+$ e o aumento da secreção renal desse cátion causam alcalose metabólica.

A hipertensão — relacionada com a retenção de $Na^+$ e expansão do volume plasmático — é uma alteração característica. A hipertensão pode ser limítrofe ou grave, mas geralmente é branda ou moderada. A hipertensão maligna (acelerada) é extremamente rara. Contudo, como a hipertensão tem longa duração, pode causar retinopatia, lesão renal ou hipertrofia do ventrículo esquerdo. Por exemplo, os pacientes com hiperaldosteronismo primário causado por adenomas secretores de aldosterona têm aumentos da espessura da parede e da massa, bem como redução do enchimento protodiastólico do ventrículo esquerdo em comparação com os indivíduos com hipertensão idiopática. Desse modo, as chances de curar a hipertensão depois da ressecção do adenoma supra-renal são menos previsíveis do que a probabilidade de corrigir as anormalidades bioquímicas relacionadas. Apenas 50% dos pacientes com adenomas continuam normotensos 5 anos depois da adrenalectomia; os indivíduos idosos são particularmente tendentes a necessitar de tratamento anti-hipertensivo depois da cirurgia. Os pacientes sem história familiar de hipertensão e os que necessitam de dois ou menos fármacos anti-hipertensivos antes da cirurgia têm mais tendência a normalizar a hipertensão depois da ressecção do tumor supra-renal.

O coração pode ficar ligeiramente aumentado em conseqüência da expansão do volume plasmático e da hipertrofia do ventrículo esquerdo. Os pacientes com deficiência grave de $K^+$ podem ter atenuação da função dos barorreceptores, que se evidencia por quedas posturais da pressão arterial sem taquicardia reflexa ou mesmo arritmias malignas e morte cardíaca súbita.

A deficiência de $K^+$ causa ligeira intolerância aos carboidratos, embora essa anormalidade seja detectável e demonstrada pelo resultado anormal do teste de tolerância à glicose, o que pode ser causado pela redução da secreção pancreática de insulina e diminuição da sensibilidade ao hormônio causada pela hipopotassemia. A redução da tolerância à glicose é corrigida pela reposição do $K^+$.

Além disso, a alcalose associada à deficiência grave de $K^+$ pode reduzir o $Ca^{2+}$ plasmático a ponto de causar tetania latente ou clínica (ver Cap. 17). A hipopotassemia pode causar fraqueza muscular grave, cãibras musculares e atonia intestinal. As parestesias podem ser devidas à hipopotassemia e alcalose. O sinal de Trousseau ou o de Chvostek positivos sugerem alcalose e hipocalcemia (ver Cap. 17).

No hiperaldosteronismo tratável com glicocorticóides, verifica-se alta prevalência de hemorragia cerebral em idade precoce, geralmente relacionada com aneurismas cerebrais.

Entre as anormalidades laboratoriais do hiperaldosteronismo, estão a hipopotassemia e alcalose (Quadro 21.6). Em geral, o $K^+$ sérico fica abaixo de 3,6 mEq/$\ell$ (3,6 mmol/$\ell$), o $Na^+$ sérico está normal ou ligeiramente aumentado, o $HCO_3^-$ encontra-se elevado, e o $Cl^-$ mostra-se baixo (alcalose metabólica hipopotassêmica e hipoclorêmica). A concentração do $K^+$ na urina apresenta-se inadequadamente alta.

O hematócrito pode estar reduzido em virtude da hemodiluição causada pela expansão do volume plasmático. Os pacientes afetados podem ser incapazes de concentrar a urina, e os resultados do teste de tolerância à glicose podem ser anormais.

O nível de renina plasmática encontra-se suprimido no hiperaldosteronismo primário e elevado no hiperaldosteronismo secundário. A produção de cortisol pela supra-renal mostra-se normal ou reduzida.

O ECG pode mostrar alterações de hipertrofia ventricular esquerda moderada e deficiência de $K^+$ (achatamento das ondas T e aparecimento de ondas U).

## Diagnóstico do hiperaldosteronismo

### A. Hiperaldosteronismo Primário

No passado, o diagnóstico do hiperaldosteronismo primário geralmente era sugerido pela detecção de hipopotassemia em um paciente hipertenso sem tratamento (*i. e.*, que não estivesse utilizando diuréticos) (Quadro 21.6). Contudo, ao atenuar a perda renal de $K^+$, a baixa ingestão de $Na^+$ pode mascarar a depleção total do $K^+$ corporal. Nos indivíduos com função renal normal, a sobrecarga de sal dietético demonstra a hipopotassemia, que reflete a depleção total do $K^+$ corporal. Desse modo, a detecção de $K^+$ baixo em pacientes hipertensos com ingestão aumentada de sal e sem tratamento com diuréticos justifica a investigação para hiperaldosteronismo. Atualmente, os melhores exames de triagem para o hiperaldosteronismo primário são as determinações da concentração plasmática da aldosterona (normal: 1 a 16 ng/d$\ell$) e da atividade da renina plasmática (normal: 1 a 2,5 ng/m$\ell$/h) para calcular a relação entre a aldosterona e a renina plasmáticas (normal: < 25). Os pacientes com relação ≥ 25 precisam ser avaliados mais detalhadamente.

A investigação subseqüente inclui as determinações da excreção de aldosterona na urina de 24 h e do nível plasmático de aldosterona com o paciente em dieta que contenha mais de 120 mEq de $Na^+$ por dia. A excreção urinária de aldosterona passa de 14 μg/dia, e, em geral, o nível plasmático desse hormônio fica acima de 90 pg/m$\ell$ no hiperaldosteronismo primário.

A TC de alta resolução ou a RM das glândulas supra-renais também podem ajudar a diferenciar entre o **adenoma supra-renal** e a **hiperplasia supra-renal** bilateral. Essa diferenciação mostra-se importante porque a intervenção cirúrgica está indicada como tratamento dos adenomas, mas não da hiperplasia bilateral. Se os resultados da TC ou da RM não forem conclusivos, dever-se-á realizar a coleta seletiva de sangue das veias

supra-renais, mais sensível e específica do que os exames por imagens na identificação de uma causa unilateral para o hiperaldosteronismo primário.

### B. Hiperaldosteronismo Secundário

Os pacientes com hiperaldosteronismo secundário associado à hipertensão maligna, estenose da artéria renal ou doenças renais crônicas também excretam grandes quantidades de aldosterona — mas, ao contrário dos indivíduos com hiperaldosteronismo primário, também têm elevações da atividade da renina plasmática.



AUTO-AVALIAÇÃO

22. *Quais são as causas do hiperaldosteronismo?*
23. *Quais são os sinais e sintomas iniciais do hiperaldosteronismo?*
24. *Como se pode estabelecer o diagnóstico do hiperaldosteronismo?*

## HIPOALDOSTERONISMO: DEFICIÊNCIA DE PRODUÇÃO OU AÇÃO DOS MINERALOCORTICÓIDES

A **deficiência primária de mineralocorticóides (hipoaldosteronismo)** pode ser causada pela destruição dos tecidos do córtex supra-renal, pelas anormalidades da síntese da aldosterona nas supra-renais, pela estimulação inadequada da secreção desse hormônio (hipoaldosteronismo hiporreninêmico) ou pela resistência aos efeitos da aldosterona no transporte iônico, como se observa no pseudo-hipoaldosteronismo. O hipoaldosteronismo caracteriza-se por perda de $Na^+$ (com hiponatremia, hipovolemia e hipotensão) e reduções da secreção de $K^+$ e $H^+$ nos túbulos renais (com hiperpotassemia e acidose metabólica). Em geral, a atividade da renina mostra-se aumentada.

A **deficiência secundária** dos mineralocorticóides endógenos pode ocorrer quando a produção de renina está deprimida ou deficiente. A produção de renina pode ser suprimida pela retenção de $Na^+$ e expansão do volume resultante da administração de mineralocorticóides exógenos (acetato de fludrocortisona) ou substâncias com ação semelhante à desses hormônios (alcaçuz ou carbenoxolona). Quando isso acontece, o paciente apresenta hipertensão, hipopotassemia e alcalose metabólica. Se a produção de renina está deficiente e não consegue estimular a produção dos mineralocorticóides, o paciente pode ter perda de $Na^+$, hiperpotassemia e acidose metabólica.

### Etiologia

As insuficiências adrenocorticais aguda e crônica foram analisadas nas seções precedentes. No **hipopituitarismo** crônico, observa-se a atrofia da zona glomerulosa e não há aumento da secreção de aldosterona provocado normalmente pela cirurgia ou por outros tipos de estresse. O **hipoaldosteronismo hiporreninêmico (acidose tubular renal tipo IV)** é um distúrbio que se caracteriza por hiperpotassemia e acidose associadas à insuficiência renal crônica (geralmente branda). Nos casos típicos, os pacientes afetados são homens entre a quinta e a sétima décadas de vida que também têm pielonefrite, diabetes melito, gota ou síndrome nefrótica. Em geral, a insuficiência renal crônica não é suficientemente grave para explicar a hiperpotassemia. Os níveis plasmáticos e urinários de aldosterona, bem como a atividade da renina plasmática sempre se apresentam baixos e não respondem à estimulação da postura ereta, restrição do $Na^+$ dietético ou administração de furosemida. Esta síndrome parece ser devida à disfunção do aparelho justaglomerular associada à doença renal coexistente. O hipoaldosteronismo hiporreninêmico também foi descrito transitoriamente nos pacientes em estado crítico, como em choque séptico. Duas doenças genéticas podem causar sinais e sintomas de hipoaldosteronismo. Na **hipoplasia supra-renal congênita**, há anormalidades enzimáticas na biossíntese dos mineralocorticóides. As mutações do gene *CYP11B2* da 11β-hidroxilase causam deficiência da sintase da aldosterona, que representa uma anormalidade isolada na biossíntese desse hormônio. Os níveis de aldosterona encontram-se baixos. No **pseudo-hipoaldosteronismo**, há resistência dos túbulos renais aos hormônios mineralocorticóides. Os pacientes afetados apresentam sinais e sintomas de hipoaldosteronismo, mas os níveis da aldosterona ficam elevados. O **pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1** geralmente é causado por mutações do canal de sódio epitelial sensível à amilorida. A síndrome de Gordon (**pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2**), que se caracteriza por hipertensão, acidemia hiperclorêmica, hiperpotassemia e função renal preservada, é causada pela resistência aos efeitos caliuréticos da aldosterona, mas não aos efeitos de reabsorção do sódio. A base genética dessa doença ainda não foi esclarecida.

### Conseqüências clínicas da deficiência de mineralocorticóides

Os pacientes submetidos à adrenalectomia bilateral, se não fizerem tratamento de reposição com mineralocorticóide, apresentam perdas urinárias profundas de $Na^+$, desenvolvem hipovolemia, hipotensão e, finalmente, entram em choque e morrem. Na insuficiência supra-renal, essas alterações podem ser postergadas pelo aumento da ingestão de sal na dieta. Contudo, a quantidade de sal necessária para evitar as referidas anormalidades é tão grande que o colapso e a morte são inevitáveis, a menos que também seja iniciado o tratamento com o mineralocorticóide acetato de fludrocortisona. As secreções de $K^+$ e $H^+$ mostram-se reduzidas nos túbulos renais, o que causa hiperpotassemia e acidose metabólica.

## DISTÚRBIOS DA PRODUÇÃO DOS ANDROGÊNIOS SUPRA-RENAIS

O córtex supra-renal também secreta androgênios, principalmente **androstenediona, diidroepiandrostenediona (DHEA)** e **sulfato de diidroepiandrostenediona (DHEAS)**. Em geral, a secreção dos androgênios supra-renais acompanha a produção de cortisol. O ACTH é o principal fator regulador da produção de androgênios pelo córtex supra-renal. Esses hormônios são secretados em sua forma livre, mas circulam ligados fracamente às proteínas plasmáticas, principalmente albumina. Os androgênios supra-renais são metabolizados por degradação e inativação, ou por conversão periférica nos androgênios mais potentes, como a testosterona e diidrotestosterona. Os metabólitos dos androgênios são conjugados com glicuronídios ou sulfatos e excretados na urina.

A diidroepiandrosterona produz efeitos masculinizantes e anabólicos. Contudo, sua potência é cerca de 5 vezes menor do que a dos androgênios produzidos pelos testículos. Por essa razão, a DHEA produz muito pouco efeito fisiológico em condições normais. Nas mulheres, os esteróides androgênicos (supra-renais e ovarianos) parecem ser necessários à manutenção da libido e capacidade de chegar ao orgasmo, talvez por sua ação trófica no clitóris.

A secreção excessiva de androgênios supra-renais pode ocorrer como fenômeno associado à síndrome de Cushing, principalmente quando é causada pelas neoplasias do córtex supra-renal (carcinomas em especial). A produção excessiva dos referidos androgênios tem pouco efeito nos homens adultos, mas pode causar hirsutismo nas mulheres adultas. Além disso, tal distúrbio pode causar pseudopuberdade precoce nos meninos pré-púberes e masculinização nas meninas pré-púberes.

A secreção excessiva dos androgênios supra-renais também pode ser congênita e resultar de várias anormalidades enzimáticas no metabolismo dos esteróides (p. ex., **hiperplasia supra-renal congênita**). A hiperplasia supra-renal congênita acomete ambos os sexos. A enzima responsável por essa doença é a causa mais comum de genitália ambígua. Tal hiperplasia é relativamente comum e ocorre em um dentre 15.000-50.000 nascimentos.

Na verdade, a hiperplasia supra-renal congênita constitui um grupo de distúrbios autossômicos recessivos nos quais, em virtude de alguma anormalidade enzimática, a maior parte da produção dos hormônios esteróides pelo córtex supra-renal fica desviada dos corticosteróides para os androgênios. A hiperplasia supra-renal congênita é causada por mutações dos genes *CYP21, CYP11B1, CYP17* e *3βHSD* que codificam as enzimas esteroidogênicas, mas também por mutações do gene que codifica a proteína de transporte do colesterol intracelular ou proteína reguladora aguda da esteroidogênese (StAR). Todas as referidas anomalias causam conseqüências bioquímicas e clínicas diversas. O nome desta síndrome origina-se do fato de que todas as anormalidades bioquímicas diminuem a secreção de cortisol e resultam na hipersecreção compensatória do ACTH com a hiperplasia subseqüente do córtex supra-renal. As duas causas mais comuns da hiperplasia supra-renal congênita são as deficiências de 21β-hidroxilase e 11β-hidroxilase (Fig. 21.3). Mais de 90% dos casos são atribuídos à deficiência da enzima esteroidogênica 21β-hidroxilase. Essa enzima (citocromo P450c21) é codificada pelo gene *CYP21A2* localizado no braço curto do cromossomo 6. Existem descritas mais de 50 mutações diferentes do *CYP21A2*, sendo provável que isso explique a ampla variação dos fenótipos da hiperplasia supra-renal congênita. A maioria ocorre como mutações espontâneas, tais como mutações pontuais, deleções ou inserções pequenas, ou deleções completas do gene. Entretanto, 15 mutações envolvendo 90 a 95% dos alelos derivam da recombinação intergênica das seqüências do DNA entre o gene *CYP21A2* e um pseudogene adjacente (um gene inativo transcrito, mas não transladado). Essas mutações intergênicas do *CYP21A2* são causadas pela transferência de uma parte da seqüência do gene *CYP21A2* ativo para a seqüência de um pseudogene, resultando na redução ou perda da atividade do gene (conversão gênica).

Outros casos de hiperplasia supra-renal congênita estão relacionados com a deficiência da 11β-hidroxilase dos esteróides (citocromo P450c11). Os genes híbridos formados por deleção associada ao *cross-over* desigual entre o *CYP11B1* (11β-hidroxilase) e o *CYP11B2* (sintase da aldosterona) foram relacionados com esse tipo de hiperplasia supra-renal congênita. O gene que codifica a 11β-hidroxilase (*CYP11B1*) está expresso em grandes quantidades na zona fasciculada e é regulado pelo ACTH. O gene que codifica a sintase da aldosterona (*CYP11B2*) está expresso na zona glomerulosa, sendo regulado basicamente pelo sistema renina-angiotensina.

A atividade reduzida do *CYP21A2* ou *CYP11B1* causa produção insuficiente de cortisol e aldosterona. O nível baixo de cortisol sérico estimula a produção do ACTH, e a conseqüência é a hiperplasia da supra-renal com a acumulação dos precursores esteróides — principalmente 17-hidroxiprogesterona. Os precursores acumulados não podem entrar na síntese do cortisol e, por essa razão, são desviados para a síntese dos androgênios, resultando na formação de androstenediona e testosterona. A exposição pré-natal aos níveis excessivos de androgênio causa a masculinização do feto feminino e leva à formação de genitália ambígua ao nascer. Os bebês recém-nascidos do sexo masculino têm genitálias normais.

Durante o período neonatal, existem duas apresentações clínicas da hiperplasia supra-renal congênita resultante da deficiência clássica de 21β-hidroxilase: perda salina e virilização sem perda salina (também conhecida como *virilização simples*). Os recém-nascidos com perda salina têm deficiências de cortisol e aldosterona, e, se não forem diagnosticados e tratados, desenvolverão crise supra-renal potencialmente fatal e perda salina com 2 a 3 semanas de vida. Os bebês com virilização simples têm produção de cortisol e aldosterona suficiente para evitar uma crise supra-renal e a perda salina, sendo, em geral, diagnosticados porque mostram sinais de virilização entre o nascimento e o quinto ano de vida. No período pós-natal, os bebês de ambos os sexos apresentam virilização, que reflete a persistência do excesso de androgênios. Os androgênios excessivos durante a infância podem causar pseudopuberdade precoce, aceleração prematura do crescimento, fusão prematura das epífises e estatura baixa na idade adulta. Os fenótipos variam conforme a gravidade da deficiência de 21β-hidroxilase.

O diagnóstico da hiperplasia supra-renal atípica por deficiência de 21β-hidroxilase (HSRA) é sugerido pela demonstração de um nível plasmático matutino (nas mulheres, dosado durante a fase folicular) do precursor do cortisol 17-hidroxiprogesterona > 4 ng/mℓ (12,0 nmol/ℓ) ou > 10 ng/mℓ (30,3 nmol/ℓ) depois da estimulação com ACTH (ver Fig. 21.3). O diagnóstico da anormalidade específica é confirmado pela genotipagem dos genes envolvidos.

A análise do DNA obtido pela coleta de amostra da vilosidade coriônica no início da gravidez possibilita o diagnóstico pré-natal. A administração de dexametasona à mãe de um feto feminino afetado pode evitar a ambigüidade genital. Depois do nascimento, a reposição hormonal por toda a vida com acetato de hidrocortisona (um glicocorticóide) e acetato de fludrocortisona (um mineralocorticóide) pode assegurar a puberdade e fertilidade normais. O tratamento antiandrogênico (com flutamida), combinado com a inibição da conversão do androgênio em estrogênio (com testolactona), possibilita a redução da dose da hidrocortisona, necessária, em alguns casos, para suprimir os níveis dos androgênios.

A deficiência dos hormônios sexuais da supra-renal geralmente produz pouco efeito quando os testículos ou os ovários são normais. Nas mulheres adultas, podem ocorrer anormalidades menstruais secundárias.

## AUTO-AVALIAÇÃO

**25.** *Quais são as causas do hipoaldosteronismo?*

**26.** *Quais são as manifestações clínicas do hipoaldosteronismo?*

**27.** *Qual é o efeito do excesso ou da deficiência dos androgênios supra-renais nos homens e nas mulheres normais sob outros aspectos* (i. e., *indivíduos com gônadas normais)?*

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 78

*Uma mulher de 35 anos apresenta hipertensão de início recente. A revisão dos sistemas evidencia que houve acumulação de peso e irregularidade menstrual nos últimos meses. Ao exame, a paciente é obesa e tem aspecto pletórico. A pressão arterial é de 165/98 mmHg e há estrias purpúreas proeminentes no abdome bem como várias equimoses nas pernas. O médico suspeita do diagnóstico de hipercortisolismo (síndrome de Cushing).*

Questões

**A.** *Quais são as outras anormalidades da história e do exame físico que deveriam ser investigadas?*

**B.** *Supondo que o diagnóstico de hipercortisolismo esteja correto, qual é a patogenia da hipertensão, do aumento do peso e das estrias cutâneas dessa paciente?*

**C.** *Cite quatro causas da síndrome de Cushing e discuta as relações entre hipotálamo, hipófise e supra-renal em cada caso. Qual é a causa mais provável nessa paciente?*

**D.** *Como o diagnóstico de hipercortisolismo pode ser estabelecido nessa paciente?*

### CASO 79

*Uma mulher de 38 anos comparece para o acompanhamento anual da tireoidite de Hashimoto diagnosticada antes, para a qual vem fazendo terapia de reposição do hormônio tireoidiano (levotiroxina, 0,15 mg/dia). A paciente queixa-se de início gradativo de fraqueza, letargia e fadiga aos mínimos esforços nos últimos 3 meses. A revisão dos sistemas detecta apenas irregularidade menstrual recente — amenorréia nos últimos dois meses e meio. A pressão arterial é de 90/50 mmHg (em comparação com as aferições anteriores de 110/75 e 120/80 mmHg), e seu peso está 6,5 kg abaixo do que foi medido na última consulta há 11 meses. A pele parece bronzeada, mas a paciente nega ter sido exposta ao Sol. O médico que a atendeu acha que, agora, ela desenvolveu insuficiência supra-renal (doença de Addison).*

Questões

**A.** *Quais são as outras anormalidades da história e do exame físico que deveriam ser investigadas?*

**B.** *Se a paciente tivesse desenvolvido doença de Addison, como estariam as dosagens dos eletrólitos séricos e por quê?*

**C.** *Como o diagnóstico de insuficiência supra-renal pode ser estabelecido nesse caso?*

**D.** *Qual é a patogenia da hipotensão, do emagrecimento e da hiperpigmentação cutânea?*

### CASO 80

*Um homem de 42 anos apresenta-se para a investigação da hipertensão recém-diagnosticada. No momento, não está utilizando quaisquer fármacos e não tem queixas. A cuidadosa revisão dos sistemas detecta queixas de fadiga, perda do vigor e micções freqüentes, principalmente à noite. O exame físico é normal, exceto pela pressão arterial de 168/100 mmHg. As dosagens dos eletrólitos séricos são as seguintes: sódio, 152 mEq/ℓ; potássio,3,2 mEq/ℓ; bicarbonato, 32 mEq/ℓ; cloreto, 112 mEq/ℓ. O quadro clínico é compatível com o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.*

Questões

**A.** *Qual é o mecanismo pelo qual o hiperaldosteronismo primário causa as anormalidades da história, do exame físico e dos parâmetros laboratoriais evidenciadas nesse caso?*

**B.** *Como estariam o exame simples de urina e as dosagens dos eletrólitos urinários, e por quê?*

**C.** *Como o diagnóstico de hiperaldosteronismo pode ser estabelecido nesse paciente?*

### CASO 81

*Um homem de 64 anos com história de longa data de gota e diabetes melito tipo 2 apresenta-se para um* check-up *rotineiro. Os resultados dos exames bioquímicos séricos são os seguintes: sódio, 140 mEq/ℓ; potássio, 6,3 mEq/ℓ; bicarbonato, 18 mEq/ℓ; uréia, 43 mg/dℓ; creatinina, 2,9 mg/dℓ; glicose, 198 mg/dℓ. A revisão do prontuário evidencia que os valores do potássio eram de 5,3 mEq/ℓ e 5,7 mEq/ℓ. No momento, o paciente está utilizando apenas 0,5 mg/dia de colchicina e 5 mg de glibu-rida 2 vezes/dia.*

Questões

**A.** *Qual é a causa mais provável da hiperpotassemia desse paciente e qual a sua patogenia?*

**B.** *Quais são as outras causas possíveis do hipoaldosteronismo?*

**C.** *O médico solicitou dosagens da atividade da renina plasmática e concentração da aldosterona. Quais seriam os resultados esperados?*

# BIBLIOGRAFIA


## Geral

Aron DC *et al*: Glucocorticoids and adrenal androgens. In: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. Greenspan FS, Gardner DG (editors). McGraw-Hill, 2004.

## Síndrome de Cushing

Bertagna X *et al*: Aberrant receptor-mediated Cushing's syndrome. Horm Res 2003;59(suppl 1):99.

Boscaro M *et al*: Cushing's syndrome. Lancet 2001;357:783.

Hurley DM, Ho KK: MJA Practice Essentials—Endocrinology: 9. Pituitary disease in adults. Med J Aust 2004;180:419.

Kirk LF Jr *et al*: Cushing's disease: Clinical manifestations and diagnostic evaluation. Am Fam Physician 2000;62:1119.

Lacroix A *et al*: Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. Endocr Rev 2001;22:75.

Miyachi Y: Pathophysiology and diagnosis of Cushing's syndrome. Biomed Pharmacother 2000;54(suppl 1):113s.

Morris DG, Grossman AB: Dynamic test in the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. J Endocrinol Invest 2003;26(7 suppl):64.

Ng L, Libertino JM: Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, evaluation and treatment. J Urol 2003;169:5.

Schuff KG: Issues in the diagnosis of Cushing's syndrome for the primary care physician. Prim Care 2003;30:791.

## Massa supra-renal clinicamente assintomática (incidentaloma)

National Institutes of Health: NIH state of the science statement on the management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements 2002;19:1.

Reincke M: Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:43.

## Insuficiência adrenocortical

Alevritis EM *et al*: Infectious causes of adrenal insufficiency. South Med J 2003;96:888.

Dorin RI *et al*: Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med 2003; 139:194.

Eledrisi MS, Verghese AC: Adrenal insufficiency in HIV infection: A review and recommendations. Am J Med Sci 2001;321:137.

Espinosa G *et al*: Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic characteristics of 86 patients. Medicine (Baltimore) 2003;82:106.

Huebner A *et al*: ACTH resistance syndromes. J Pediatr Endocrinol Metab 1999;12(suppl 1):277.

Lutz A *et al*: Adrenocortical function in patients with macrometastases of the adrenal gland. Eur J Endocrinol 2000;143:91.

Moser H *et al*: Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. Curr Opin Neurol 2004;17:263.

Nieman LK: Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. J Endocrinol Invest 2004;26(7 suppl):74.

Storr HL *et al*: Advances in the understanding of the genetic basis of adrenal insufficiency. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15(suppl5):1323.

Tsigos C: Isolated glucocorticoid deficiency and ACTH receptor mutations. Arch Med Res 1999;30:475.

## Hiperaldosteronismo

Al Fehaily M, Duh QY: Clinical manifestation of aldosteronoma. Surg Clin North Am 2004;84:887.

Armanini D *et al*: Pseudohyperaldosteronism: Pathogenetic mechanisms. Crit Rev Clin Lab Sci 2003;40:295.

Enberg U *et al*: New aspects on primary aldosteronism. Neurochem Res 2003;28:327.

Fardella CE *et al*: Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: Prevalence, biochemical profile, and molecular biology. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1863.

McMahon GT, Dluhy RG: Glucocorticoid-remediable aldosteronism. Cardiol Rev 2004;12:44.

Nadar S *et al*: Primary hyperaldosteronism. Ann Clin Biochem 2003;40(Pt 5):439.

Nussberger J: Investigating mineralocorticoid hypertension. J Hypertens Suppl 2003;21(suppl 2):S25.

Pilon C *et al*: Mutations in *CYP11B1* gene converting 11beta-hydroxylase into an aldosterone-producing enzyme are not present in aldosterone-producing adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4228.

Stowasser M, Gordon RD: Primary aldosteronism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003;17:591.

Suzuki H: Pathophysiology and diagnosis of primary aldosteronism. Biomed Pharmacother 2000;54(suppl 1):118s.

Torpy DJ *et al*: Familial hyperaldosteronism type II: Description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (*CYP11B2*) gene. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3214.

Young WF Jr: Minireview: Primary aldosteronism—Changing concepts in diagnosis and treatment. Endocrinology 2003;144:2208.

## Hipoaldosteronismo

du Cheyron D *et al*: Hyperreninemic hypoaldosteronism: A possible etiological factor of septic shock-induced acute renal failure. Intensive Care Med 2003;29:1703.

Horton R, Nadler J: Hypoaldosteronism. Curr Ther Endocrinol Metab 1997; 6:164.

## Distúrbios da produção de androgênios supra-renais (hiperplasia supra-renal congênita)

Collett-Solberg PF: Congenital adrenal hyperplasia: From genetics and biochemistry to clinical practice. Clin Pediatr (Phila) 2001;40:1, 125.

Dewailly D: Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. Semin Reprod Med 2002; 20:243.

Lee H: CYP21 mutations and congenital adrenal hyperplasia. Clin Genet 2001;59:293.

Maitra A, Shirwalkar H: Congenital adrenal hyperplasia: Biochemical and molecular perspectives. Indian J Exp Biol 2003;41:701.

Moran C, Azziz R: 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: The great pretender. Semin Reprod Med 2003;21:295.

Peter M: Congenital adrenal hyperplasia: 11beta-hydroxylase deficiency. Semin Reprod Med 2002;20:249.

Portrat S *et al*: Deletion hybrid genes, due to unequal crossing over between CYP11B1 (11beta-hydroxylase) and CYP11B2 (aldosterone synthase) cause steroid 11beta-hydroxylase deficiency and congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metabol 2001;86:3197.

Simard J *et al*: Congenital adrenal hyperplasia due to 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta(5)-Delta(4) isomerase deficiency. Semin Reprod Med 2002;20:255.

Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Endocrinol Metabol Clin North Am 2001;30:31.

# Distúrbios do trato reprodutivo feminino

# 22

*Karen J. Purcell, MD, PhD, Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD e Robert N. Taylor, MD, PhD*

Os distúrbios do sistema reprodutivo feminino ocorrem, tipicamente, como resultado de uma doença que afeta um dos órgãos reprodutivos (ovários, útero, tubas uterinas [de Falópio], vagina, mama), ou que comprometa órgãos cujas funções têm repercussão sobre os mesmos (p. ex., cérebro, hipotálamo, hipófise, tireóide, supra-renais, rim, fígado). Muitos distúrbios do sistema reprodutivo apresentam-se durante os anos férteis, como **menstruação alterada**, **dor pélvica** ou **infertilidade**.

Os distúrbios da função reprodutiva, que são uma conseqüência de doenças em outros sistemas (p. ex., hipotireoidismo), são tipicamente indolores, ao passo que as doenças intrínsecas dos órgãos reprodutivos podem se apresentar com ou sem dor. A dor pode não ocorrer até que a doença esteja muito avançada, a depender da localização e aspectos anatômicos dos órgãos reprodutivos. Alguns desses órgãos são profundos e relativamente inacessíveis (p. ex., ovários), enquanto outros contêm grande quantidade de tecido adiposo (p. ex., mama), ou têm uma relativa escassez de terminações nervosas sensoriais (p. ex., ovários, tubas uterinas). Esses aspectos contribuem significativamente para as altas taxas de mortalidade e para a incidência elevada de metástases disseminadas associadas a certos cânceres do sistema reprodutivo feminino, como o câncer de ovário. Em contraste, o acesso fácil ao colo do útero e a disponibilidade ampla do teste de Papanicolaou, como um exame para o diagnóstico precoce, têm reduzido, de forma significativa, a taxa de mortalidade por câncer da cérvice.

Os hormônios do sistema reprodutivo estão envolvidos em outras funções além da reprodução, inclusive a manutenção da saúde de vários tecidos. Alterações desses hormônios podem levar à **osteoporose** (perda de massa óssea), atrofia e inflamação de tecidos privados de estrogênio (p. ex., vaginite atrófica), alterações do sistema cardiovascular, e a um risco aumentado de algumas formas de câncer (p. ex., câncer do endométrio, em conseqüência do excesso de estrogênio). A disfunção do sistema reprodutivo também pode contribuir para variações peculiares de doenças sistêmicas, como o diabetes gestacional e a síndrome hipertensiva de **pré-eclâmpsia/eclâmpsia**.

## AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Como os distúrbios do sistema reprodutivo feminino se apresentam durante os anos férteis?*
2. *A que se pode atribuir a falta de redução da taxa de mortalidade por câncer de ovário, em contraste com o câncer do colo uterino?*
3. *Cite algumas conseqüências da disfunção do sistema reprodutivo.*

## ESTRUTURA E FUNÇÃO NORMAIS DO TRATO REPRODUTIVO FEMININO

### ANATOMIA

Os órgãos pélvicos reprodutivos incluem a vagina, a cérvice, o útero, as tubas uterinas e os ovários (Fig. 22.1). Os dois **ovários** contêm milhares de **folículos**, cada qual com um **oócito** e **células granulosas** circundantes, que estão embebidas em uma matriz de células da teca. Essas células de suporte fabricam esteróides e hormônios parácrinos, importantes na maturação folicular e na coordenação de eventos da reprodução (Quadro 22.1). As **tubas uterinas**, que estão abertas para o espaço peritonial, conectam os ovários ao útero. O **útero** contém um revestimento interno sensível a hormônios, denominado endométrio. Durante os ciclos não-gravídicos, o sangramento menstrual ocorre como o ponto culminante mensal de crescimento, desenvolvimento e descamação do endométrio, em resposta a modificações nos níveis sanguíneos de estrogênio e progesterona (Fig. 22.2). Além da proliferação e maturação, o papel do endométrio inclui a fabricação de uma variedade ampla de produtos endócrinos e parácrinos que promovem a implantação do embrião (Quadro 22.2). Abaixo do endométrio, o útero contém, também, uma camada muscular chamada miométrio, cuja contração contribui para as cólicas menstruais e é necessária para expelir o feto no parto. A cérvice é presa ao útero e permite a passagem da menstruação, ou do feto, para a **vagina**, o tubo muscular que se abre para a vulva. As **mamas** (Fig. 22.3) produzem, armazenam e ejetam leite ante a estimulação hormonal e física apropriada.

### DIFERENCIAÇÃO SEXUAL E MATURAÇÃO DE TECIDOS DEPENDENTES DE ESTROGÊNIO

#### Diferenciação sexual do embrião

Dentro de um embrião, as células germinativas primordiais originam-se do endoderma do saco vitelino, membrana alantóide e intestino posterior, e migram para a crista genital por volta da 5ª ou 6ª semanas de gestação. Uma vez na crista genital, elas se multiplicam e induzem a formação das gônadas masculinas ou femininas, a depender da identidade dos cromossomos sexuais. No sexo masculino, o gene *SRY* do cromossomo sexual Y direciona o desenvolvimento das gônadas masculinas (testículos). Na ausência deste gene, as gônadas desenvolvem-se

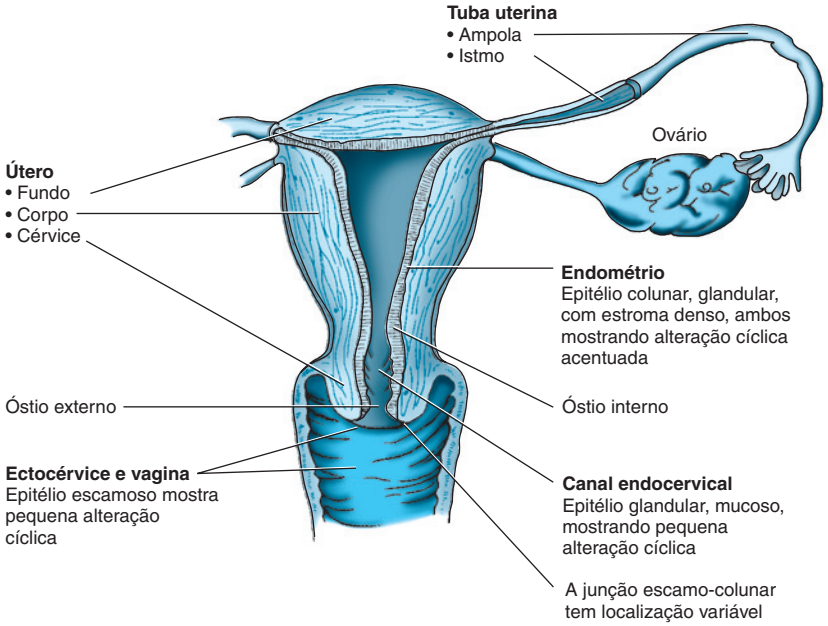



***Fig. 22.1*** **Pontos de referência do útero e órgãos adjacentes.** (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Copyright © 1998, McGraw-Hill Companies, Inc.)

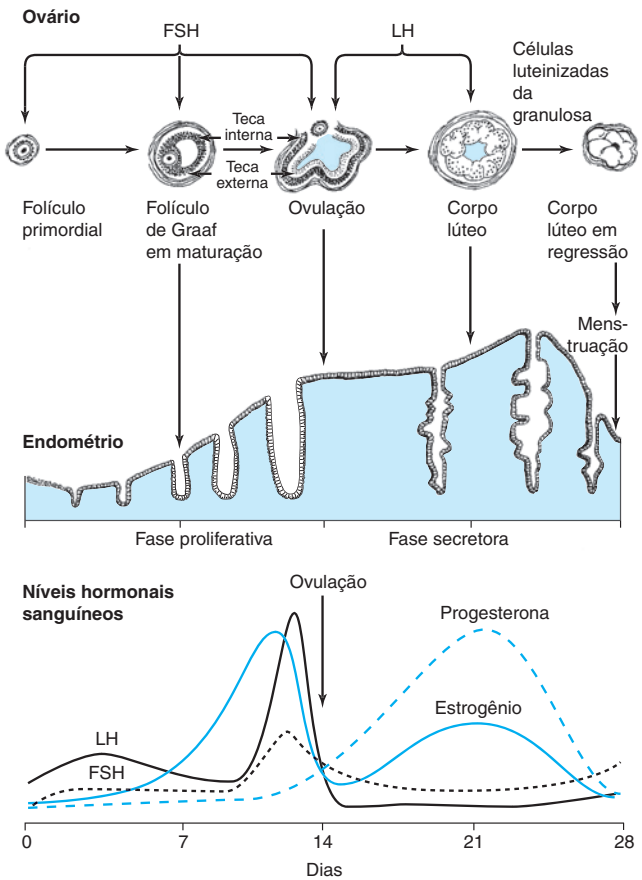



***Fig. 22.2*** **Modificações no ovário, endométrio e níveis sanguíneos dos hormônios durante o ciclo menstrual. FSH, hormônio foliculoestimulante; LH, hormônio luteinizante.** (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3ª ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Copyright © 1998, McGraw-Hill Companies, Inc.)

em femininas (ovários). A presença de testículos *versus* ovários, normalmente uma conseqüência do sexo cromossômico, determina o **sexo gonadal** do indivíduo.

Até a 8ª semana de gestação, o sexo do embrião não pode ser reconhecido; portanto, esse período é designado como **fase indiferenciada** do desenvolvimento sexual. Depois desse tempo, ocorre a diferenciação da genitália interna e externa, determinando o **sexo fenotípico** do indivíduo, que se torna completamente desenvolvido depois da puberdade. Durante a embriogênese, a genitália interna é formada a partir de um sistema duplo de ductos genitais dentro da crista urogenital. O primeiro a se formar é o ducto de Wolff, seguido pelo ducto de Müller, o qual depende do desenvolvimento prévio do ducto de Wolff. Após 8 semanas de gestação, a produção da **substância inibidora mülleriana** (MIS), pelas células de Sertoli dos testículos fetais, leva à regressão dos ductos de Müller, ao passo que a produção de **testosterona**, pelas células de Leydig, leva à persistência do ducto de Wolff e desenvolvimento subseqüente da próstata, epidídimo e vesículas seminais. Na ausência dessas secreções, os órgãos reprodutivos internos femininos são formados a partir dos ductos de Müller, e as estruturas de Wolff se degeneram. De modo similar, a genitália externa masculina desenvolve-se na presença de testosterona; na ausência deste hormônio, as estruturas embriológicas comuns dão origem à genitália externa feminina. A exposição a andrógenos faz com que a genitália externa dos embriões femininos se virilize, ao passo que a deficiência de andrógenos resulta em desenvolvimento masculino defeituoso (Fig. 22.4). Portanto, o fenótipo masculino tem de ser induzido, enquanto nenhuma secreção ovariana é necessária para a formação do fenótipo feminino.

Durante o desenvolvimento, os ovários femininos contêm cerca de 7 milhões de oogônios, por volta das 24 semanas de gestação. Embora continuem a se multiplicar,

***Quadro 22.1*** Produtos endócrinos e parácrinos do ovário, em adição aos esteróides[1]

| Produtos | Compartimento | Fatores reguladores |
|---|---|---|
| Inibina | Granulosa, teca, corpo lúteo | FSH, EGF, IGF-1, GnRH, VIP, TGF |
| Ativina | Granulosa | FSH |
| Substância inibidora mülleriana | Granulosa, *cumulus oophorus* | LH, FSH |
| Folistatina | Folículos | LH, FSH |
| Relaxina | Corpo lúteo, teca | n.d. |
| | Placenta, útero | PRL?, LH, ocitocina, PG |
| Inibidor da meiose dos oócitos | Fluido folicular | n.d. |
| Proteína reguladora dos folículos | Fluido folicular, granulosa, luteínico | FSH, GnRH |
| Ativador do plasminogênio | Granulosa | n.d |
| Proteínas da membrana extracelular | Granulosa, fluido folicular | FSH, GnRH |
| Fator-1 de crescimento semelhante à insulina | Granulosa | LH, FSH, GH, EGF, TGF, PDGF, estrogênio |
| Semelhante ao fator de crescimento epidérmico | Granulosa, teca | Gonadotrofinas |
| Fator-α transformador do crescimento | Teca, intersticial | FSH |
| Fator básico de crescimento dos fibroblastos | Corpo lúteo | n.d. |
| Fator-β transformador do crescimento | Teca, intersticial, granulosa | Fibronectina, FSH, TGF-β |
| Fator de crescimento derivado das plaquetas | Granulosa | n.d. |
| Fator de crescimento nervoso | Ovário | n.d. |
| Pró-opiomelanocortina | Corpo lúteo, intersticial, luteínico, granulosa | n.d. |
| Encefalina | Ovário | n.d. |
| Dinorfina | Ovário | n.d. |
| Hormônio liberador da gonadotrofina | Ovário, fluido folicular, granulosa | n.d. |
| Ocitocina | Corpo lúteo, granulosa | LH, FSH, $PGF_{2\alpha}$ |
| Vasopressina | Ovário, fluido folicular | n.d. |
| Renina | Fluido folicular, teca, luteínico | LH, FSH |
| Angiotensina II | Fluido folicular | n.d. |
| Fator natriurético atrial | Corpo lúteo, ovário, fluido folicular | n.d. |
| Inibidor da luteinização e estimulador da luteinização | Fluido folicular | n.d. |
| Fator inibidor da elevação de gonadotrofina | Granulosa | n.d. |
| Inibidor de ligação do receptor do hormônio luteinizante | Corpo lúteo | n.d. |
| Neuropeptídio Y, peptídio relacionado com o gene da calcitonina, substância P, peptídio histidina metionina, somatostatina | Fibras nervosas | n.d. |
| Peptídio intestinal vasoativo | Fibras nervosas | n.d. |
| *c-mos* | Oócitos | Do desenvolvimento |

EGF, fator de crescimento epidérmico; FSH, hormônio foliculoestimulante; GH, hormônio do crescimento; GnRH, hormônio liberador da gonadotrofina; IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; LH, hormônio luteinizante; n.d., não determinado; PDGF, fator de crescimento derivado das plaquetas; PG, prostaglandina; PGF, prostaglandina F; PRL, prolactina; TGF, fator transformador do crescimento; VIP, peptídio intestinal vasoativo.
[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Ackland JF *et al.*: Nonsteroidal signals originating in the gonads. Physiol Rev 1992; 72:731.

a maioria morre em torno desse tempo, deixando apenas cerca de 1 milhão de oócitos primários ao nascimento. Isso diminui para cerca de 400.000 na puberdade. Os oogônios sobreviventes são paralisados na prófase da meiose I. A primeira divisão meiótica não se completa até a ocasião da ovulação, e a segunda meiose completa-se com a fertilização. Somente cerca de 400 desses oócitos atingem a maturidade e são liberados para a ovulação durante o tempo de vida da mulher; os outros morrem em estágios diversos do desenvolvimento.

***Quadro 22.2*** Produtos endócrinos e parácrinos do endométrio[1]

| Lipídios | Citocinas | Peptídios |
|---|---|---|
| Prostaglandinas<br>Tromboxanos<br>Leucotrienos | Interleucina-1α<br>Interleucina-1β<br>Interleucina-6<br>Interferona-γ<br>Fator-1 estimulante de colônias | Prolactina<br>Relaxina<br>Renina<br>Endorfina<br>Fator de crescimento epidérmico<br>Fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF)<br>Fator de crescimento de fibroblastos<br>Fator de crescimento derivado das plaquetas<br>Fator transformador do crescimento<br>Proteínas de ligação do IGF<br>Hormônio liberador de corticotrofina<br>Fibronectina<br>Fator de necrose tumoral<br>Peptídio semelhante ao paratormônio |

[1] Reproduzido, com autorização, de Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

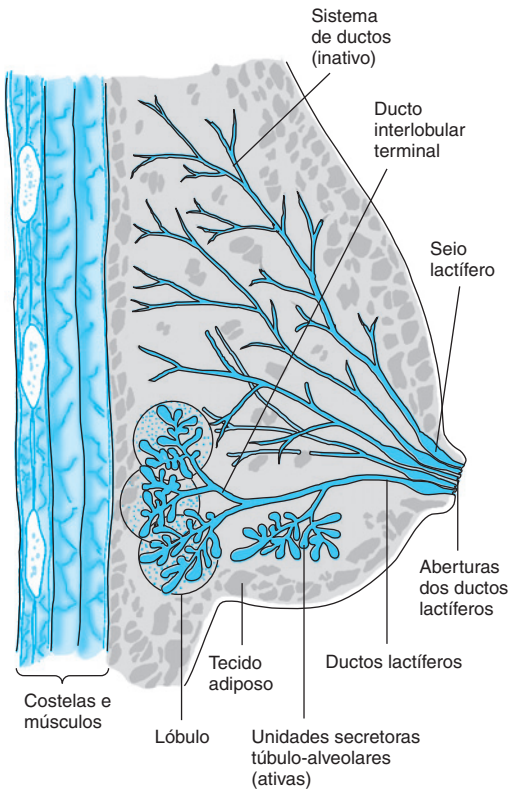



***Fig. 22.3*** Desenho esquemático da mama feminina mostrando as glândulas da mama, que se abrem no mamilo. Os contornos dos lóbulos não existem *in vivo*, mas são mostrados para fins instrutivos. As manchas sombreadas indicam o tecido conjuntivo frouxo intralobular. (Reproduzido, com autorização, de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology*, 10ª ed., McGraw-Hill, 2003.)

## PUBERDADE

As características sexuais secundárias desenvolvem-se na puberdade, quando ocorre a maturação da capacidade para a função reprodutiva adulta. Alterações pouco compreendidas ocorrem no cérebro e no hipotálamo, no início da puberdade, resultando na liberação do hormônio libertador de gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo, primeiramente dependente do sono, e, mais tarde, realmente pulsátil. Nas meninas, antes de cerca de 10 anos de idade, a secreção de gonadotrofina está em níveis baixos e não apresenta um caráter pulsátil. Depois dessa idade, começa a liberação pulsátil do GnRH e inicia-se a gênese dos folículos, levando a alterações cíclicas dos níveis de estrogênio e progesterona. Essas mudanças permitem que os tecidos dependentes de estrogênio, como as mamas e o endométrio, completem sua maturação. O aparecimento do primeiro ciclo menstrual é chamado de **menarca**.

### AUTO-AVALIAÇÃO

4. *Qual é a diferença entre o sexo cromossômico, o gonadal e o fenotípico de um indivíduo?*
5. *Que porcentagem, aproximadamente, do número total de oócitos presentes nos ovários de um indivíduo do sexo feminino ao nascer completam sua maturação e são liberados na ovulação, durante o curso de sua vida reprodutiva?*
6. *Descreva algumas alterações que ocorrem no sexo feminino com o início da puberdade.*

## O CICLO MENSTRUAL

A função reprodutiva feminina normal envolve uma interação coordenada entre o cérebro e os ovários, sob a influência de outros órgãos, tais como o fígado (que produz globulinas de ligação a esteróides), glândulas supra-renais e tireóide. Com essa coordenação, alterações cíclicas, durante o curso do ciclo menstrual, permitem que os órgãos reprodutivos realizem funções específicas em pontos diferentes no tempo, a fim de otimizar as chances de reprodução bem-sucedida. Quando esses mecanismos funcionam mal, o resultado pode ser infertilidade, alterações do sangramento menstrual, amenorréia, ou, até mesmo, câncer.

O ciclo menstrual tem três fases. A fase **folicular**, tipicamente, dura 14 dias e culmina na produção de um oócito

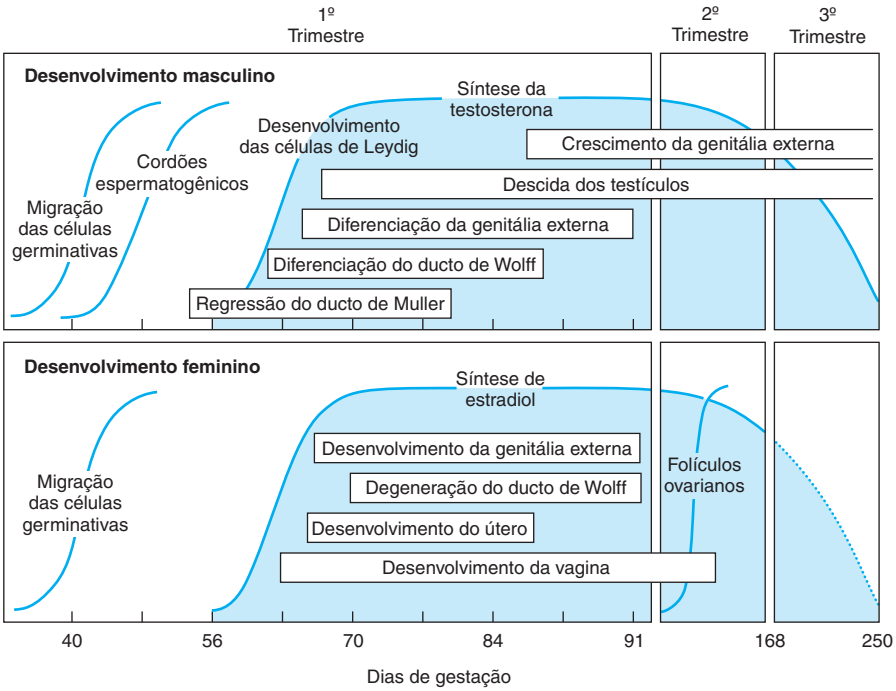



***Fig. 22.4*** Tempo da diferenciação sexual humana, masculina e feminina. (Reproduzido, com autorização, de Griffin JE, Ojeda SR: *Textbook of Endocrine Physiology*, 2ª ed., Oxford Univ Press, 1992.)

maduro. Inicialmente, uma coorte de folículos começa a crescer, porém, no fim, um só folículo dominante é selecionado, e os demais sofrem um processo de degeneração e morte por apoptose denominado **atresia** (Fig. 22.5). A fase folicular é seguida pela **ovulação**, na qual o folículo dominante libera seu oócito maduro, a ser transportado através das tubas uterinas, para fertilização e implantação subseqüente em um útero preparado para tal. A terceira fase, a **luteínica**, também tem 14 dias, em média, e é caracterizada pela luteinização do folículo roto para produzir o corpo lúteo. A fisiologia de cada uma dessas fases do ciclo menstrual é mais bem compreendida ao se considerar três compartimentos: neuroendócrino, ovariano e uterino (Fig. 22.6).

O eixo neuroendócrino compreende o hipotálamo, a hipófise e o ovário. Neurônios dentro do hipotálamo sintetizam o peptídio **GnRH**, e sua secreção é modulada por opióides endógenos e hormônio libertador da corticotrofina (CRH). O GnRH é secretado diretamente na circulação portal da hipófise, de modo pulsátil. Esse caráter pulsante é necessário para a ativação adequada de seu receptor, localizado nos **gonadotrofos**, que são células localizadas na hipófise anterior. Em resposta, os gonadotrofos secretam os polipeptídios **hormônio foliculoestimulante (FSH)** e **hormônio luteinizante (LH)**, chamados coletivamente de gonadotrofinas, os quais estimulam o ovário a produzir estrogênio e inibina. A inibina suprime, então, a secreção de FSH, mas não tem efeito sobre o LH. O estrogênio também afeta a hipófise, por aumentar o número de receptores GnRH, e sua sensibilidade à estimulação de GnRH. Com a produção contínua de estrogênio pelos ovários, uma concentração crítica é alcançada por um tempo suficiente para levar a uma elevação de LH no meio do ciclo e à ovulação subseqüente. Depois dessa elevação, os altos níveis de progesterona produzidos pelo corpo lúteo suprimem a liberação de gonadotrofina por toda a duração da fase luteínica.

Dentro do ovário, o LH e o FSH levam à síntese e à secreção de hormônios esteróides, e de proteínas parácrinas/autócrinas (Quadro 22.1), direcionando a maturação de um só oócito para a ovulação. Durante o início da fase folicular, o FSH estimula o crescimento de uma coorte de folículos e aumenta a produção de inibina e ativina nas células granulosas. A ativina atua nos ovários, aumentando o efeito do FSH: fazendo crescer a atividade da aromatase e a produção de receptores de FSH e de LH. O LH estimula a produção de andrógenos nas células da teca, o que é ampliado pela inibina. Os andrógenos difundem-se para dentro das células granulosas, onde são convertidos em estrogênio através da reação enzimática de aromatização. Com o progredir da fase folicular, a produção de inibina fica sob controle do LH, e as quantidades crescentes de inibina levam a maior conversão de andrógenos a fim de produzir os altos níveis de estrogênio necessários para a subida do LH.

A elevação do LH na metade do ciclo desencadeia os passos finais da maturação do oócito, e a retomada da meiose, dentro do folículo dominante. Modificações nas prostaglandinas e proteases foliculares permitem a digestão da parede do folículo, levando à ovulação. As células foliculares remanescentes após a ovulação desenvolvem-se em uma estrutura denominada **corpo lúteo**, que sintetiza e libera grandes quantidades tanto de estrogênio como de progesterona. A secreção contínua do corpo lúteo requer o estímulo pelo LH; em sua ausência, ocorre a degeneração.

O compartimento uterino reage aos esteróides produzidos pelos ovários durante todo o ciclo menstrual. Durante a fase folicular, o endométrio prolifera sob a influência estrogênica, criando glândulas retas com secreções finas. Durante a fase luteínica, os altos níveis de estrogênio e progesterona promovem a maturação do endométrio, o qual desenvolve glândulas tortuosas, ingurgitadas com secreções espessas e proteínas (Fig. 22.2). Adicionalmente, o endométrio secreta numerosos

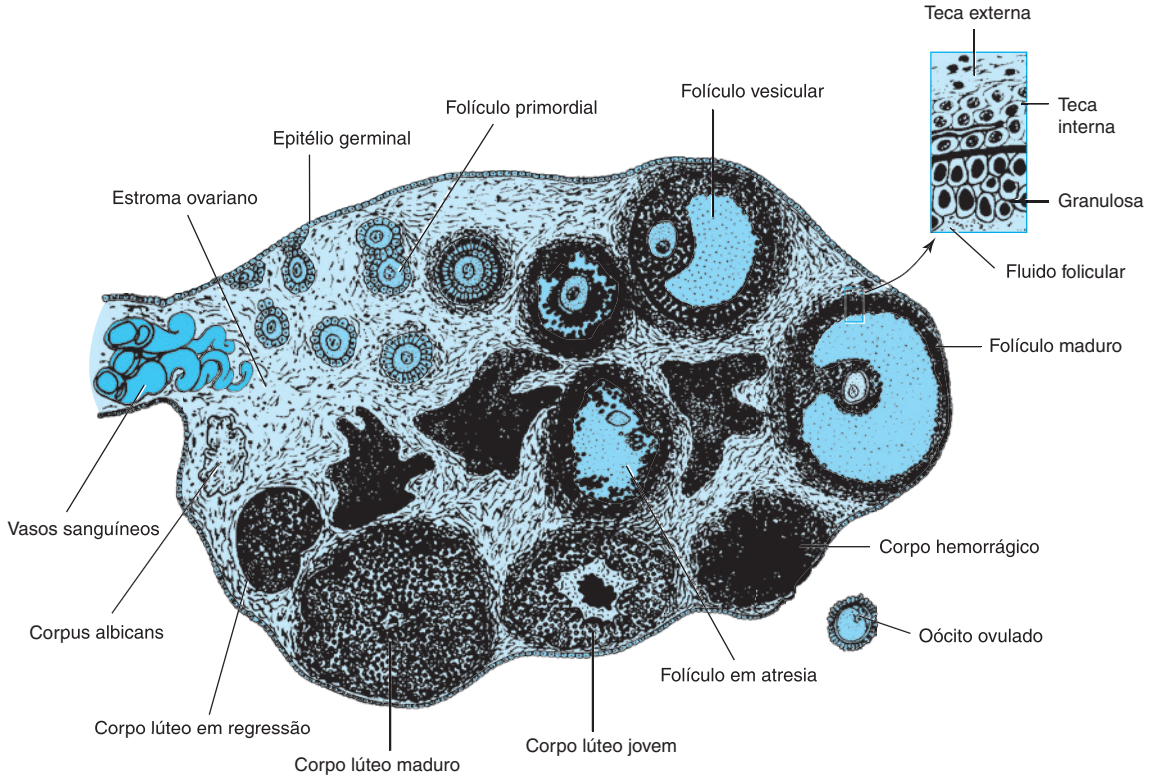



***Fig. 22.5*** **Diagrama do ovário de mamífero, mostrando o desenvolvimento seqüencial de um folículo e a formação de um corpo lúteo. Um folículo em atresia é mostrado no centro, e a estrutura da parede do folículo maduro é detalhada na parte superior direita.** (Reproduzido, com autorização, de Gorbman A, Bern H: *Textbook of Comparative Endocrinology*. Wiley, 1962.)

fatores endócrinos e parácrinos (Quadro 22.2). Essas alterações são ótimas para a implantação. Na ausência de implantação, o corpo lúteo não pode sustentar os altos níveis de produção de progesterona, e a vascularização do endométrio não pode ser mantida. Isso leva à descamação do endométrio e ao início da menstruação, o que marca o ponto mais baixo dos níveis de estrogênio e progesterona, encerrando o ciclo (Fig. 22.2).

## Contracepção

As pílulas de controle da natalidade são um meio farmacológico de prevenir a gravidez, ao modificar o tempo preciso dos eventos dirigidos por hormônios, necessários para a reprodução. As formulações atuais incluem progestinas isoladamente, assim como combinações de estrogênios e progestinas. A maioria dos preparados de estrogênio e progestina bloqueia a elevação do LH na metade do ciclo, impedindo, assim, a ovulação. Contudo, outras ações contraceptivas incluem os efeitos sobre os tecidos sensíveis a estrogênio e progesterona, como a indução de alterações no muco cervical e no revestimento do endométrio, desfavoráveis ao transporte de esperma e implantação do embrião, respectivamente. Com o passar dos anos, as pílulas anticoncepcionais vêm utilizando quantidades decrescentes de estrogênio e progestina. Isso alivia os efeitos colaterais desagradáveis, como náuseas e empachamento, assim como o perigoso efeito colateral de trombose.

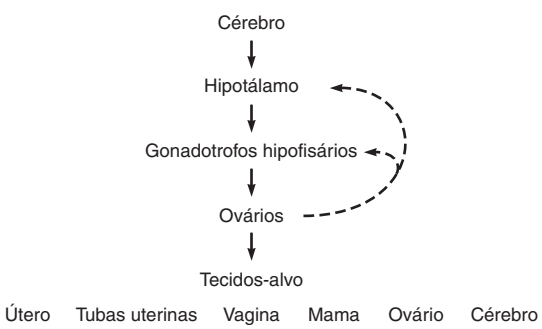



***Fig. 22.6*** **Eixo de retroalimentação neuroendócrino do trato reprodutivo feminino. As setas contínuas indicam estimulação; as setas tracejadas indicam inibição.**

# FISIOLOGIA DOS ESTERÓIDES OVARIANOS

Como a glândula supra-renal, o ovário é uma fábrica de esteróides. Ele secreta três tipos de esteróides: a **progesterona**, contendo 21 átomos de carbono; os **andrógenos**, que contêm 19; e os **estrogênios**, com 18. A síntese de esteróides ocorre pela conversão do colesterol, em uma série de reações bioquímicas catalisadas por enzimas, nas mitocôndrias e no retículo endoplásmico (ver Cap. 21). Geralmente, o passo limitador da velocidade na produção de esteróides é a clivagem da cadeia colateral de colesterol dentro das mitocôndrias para gerar o núcleo básico dos esteróides. Esse núcleo é modificado ainda mais, no retículo endoplásmico, para dar origem aos vários esteróides. Visto que os esteróides são sintetizados por uma cascata de reações enzimáticas, em várias vias, um bloqueio em um passo

(p. ex., resultante de um defeito enzimático congênito, ou de inibição por certos fármacos) pode resultar na falta de síntese de um dos esteróides e no "transbordamento" de precursores para um outro.

O principal mecanismo de ação dos hormônios esteróides envolve difusão através da membrana plasmática, ligação do esteróide a proteínas receptoras no citoplasma, ou núcleo, e, após movimentação para o núcleo, se necessária, a ativação da transcrição de certos genes, por ligação do complexo receptor de esteróides a regiões específicas de DNA. Dessa maneira, o padrão de expressão genética é modificado nos diversos tecidos responsivos aos esteróides (*i. e.*, aqueles que contêm receptores de esteróides). Foi demonstrado que os receptores de esteróides ligados à membrana ativam as cascatas de fosforilação, reguladas, tipicamente, por fatores de crescimento.

## AUTO-AVALIAÇÃO

7. *Quais são os tecidos-alvo principais para o GnRH? Para as gonadotrofinas? Para os esteróides ovarianos?*
8. *Por que é importante a secreção pulsátil de GnRH?*
9. *Cite alguns dos aspectos especializados da ação do GnRH.*
10. *Quais são os efeitos específicos das gonadotrofinas no ovário?*
11. *Como a estrutura do revestimento uterino difere no estágio proliferativo da metade do ciclo* versus *o estágio secretor tardio, e para que eventos relacionados com a reprodução cada estágio é otimizado?*
12. *Que produtos são feitos por uma célula granulosa durante o curso de seu tempo de vida?*

# GRAVIDEZ

## Pré-requisitos para uma gravidez bem-sucedida

Numerosas alterações devem ocorrer nos órgãos reprodutivos, e em outros órgãos, para o estabelecimento e conclusão bem-sucedidos de uma gravidez. A fertilização requer ovulação bem-sucedida, captura do oócito maturo pelas fímbrias das tubas uterinas e transporte do oócito em direção ao útero. Visto que a fertilização ocorre, em geral, na ampola, ela também requer o transporte efetivo de esperma viável para dentro da tuba uterina.

Depois da implantação, forma-se uma placenta, composta por duas camadas funcionais, o citotrofoblasto e o sinciciotrofoblasto, assim como uma camada materna adjacente, a decídua do endométrio, com o centro mesenquimatoso subjacente (Fig. 22.7). A placenta permite aposição íntima das circulações materna e fetal, para troca de nutrientes, oxigênio e escórias. Além disso, a placenta secreta uma variedade de hormônios importantes, inclusive um hormônio semelhante ao LH, chamado de **gonadotrofina coriônica humana (hCG)**. Ao contrário da secreção de LH pelos gonadotrofos da hipófise anterior, a secreção placentária de hCG não é inibida pelos níveis altos de estrogênio e progesterona. O hCG mantém o corpo lúteo por um período de 8 a 10 semanas, até que a placenta tenha desenvolvido completamente sua capacidade de produzir progesterona. Nesse ponto, os níveis de hCG caem, e a placenta madura fabrica progesterona a partir do suprimento materno de colesterol (Fig. 22.8). Outros fatores produzidos pela placenta incluem o hormônio de crescimento placentário (GH-P) e uma proteína semelhante ao hormônio do crescimento, denominada **somatotrofina coriônica humana (hCS)**, também conhecida como **lactogênio placentário (hPL)** (Quadro 22.3).

Durante a maior parte da gestação, o feto fornece andrógenos à placenta, os quais são utilizados para produzir estrogênios, secretados para a circulação materna (Fig. 22.9). Isso reflete a ação de uma zona específica no córtex supra-renal fetal, engajada na produção de andrógenos. Perto do fim da gravidez, a secreção crescente de ACTH pela hipófise fetal desencadeia a produção de cortisol pela supra-renal do feto, em adição ao andrógeno. Essa mudança pode desempenhar um papel de gatilho para o início do trabalho de parto.

***Quadro 22.3*** Produtos endócrinos e parácrinos durante a gravidez, que não os esteróides[1]

| Compartimento fetal | Compartimento placentário | Compartimento materno |
|---|---|---|
| Alfa-fetoproteína | Hormônios semelhantes aos hipotalâmicos<br>GnRH<br>CRH<br>TRH<br>Somatostatina<br>Hormônios semelhantes aos hipofisários<br>hCG<br>hCS<br>hGH<br>hCT<br>ACTH<br>Fatores de crescimento<br>IGF-1<br>Fator de crescimento epidérmico<br>Fator de crescimento derivado das plaquetas<br>Fator de crescimento dos fibroblastos<br>Fator-β transformador do crescimento<br>Inibina<br>Ativina<br>Citocinas<br>Interleucina-1<br>Interleucina-6<br>Fator estimulante de colônias<br>Outros<br>Opióides<br>Pró-renina<br>Glicoproteína-β específica da gravidez<br>Proteína plasmática A associada à gravidez | Proteínas deciduais<br>Prolactina<br>Relaxina<br>IGFBP-1<br>Interleucina-1<br>Fator-1 estimulante de colônias<br>Proteína endometrial associada à progesterona<br>Proteínas do corpo lúteo<br>Relaxina<br>Pró-renina |

[1]Reproduzido, com autorização, de Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6ª ed., Williams & Wilkins, 1999.

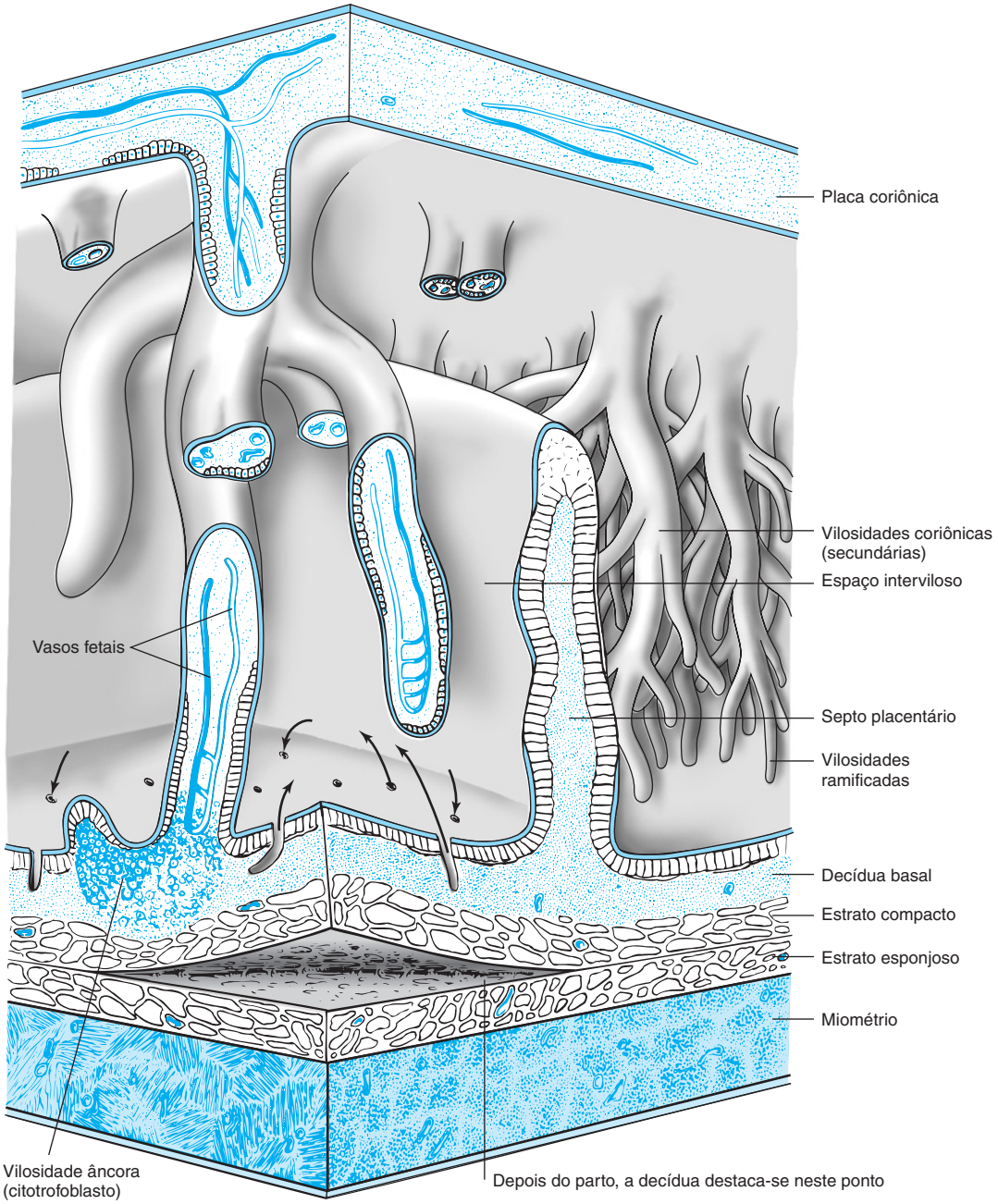



***Fig. 22.7*** **Anatomia da placenta.** (Reproduzido, com autorização, de Copenhaver WM, Kelly DE, Wood RL: *Bailey's Textbook of Histology*, 17ª ed., Williams & Wilkins, 1978.)

Além das modificações em órgãos com funções específicas da gravidez, alterações fisiológicas ocorrem, essencialmente, em todo o sistema orgânico materno. Essas incluem aumentos da volemia (aumentada em mais de 40% pela metade do terceiro trimestre), da água corporal total (aumentada de 6 a 8 ℓ), do débito cardíaco, por causa da ampliação do volume do batimento (aumentado em 30%), e da freqüência cardíaca (aumento de 15%). Observa-se uma elevação acentuada da ventilação por minuto (aumentada em 50%, em comparação com o estado não-gravídico), sem qualquer alteração da freqüência respiratória, à custa do aumento do volume corrente (Cap. 9). Também são vistos aumentos significativos do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular (aumentada em 40%). A maioria dessas alterações relaciona-se, de modo complexo, aos efeitos dos hormônios esteróides produzidos na gravidez.

## Papel dos esteróides na gravidez

O papel preciso dos diversos esteróides na gravidez é compreendido de forma incompleta. Os papéis propostos, e demonstrados, da progesterona na gravidez incluem (1) promoção da implantação; (2) supressão da resposta imune materna aos antígenos fetais, evitando assim a rejeição do feto; (3) complacência cardiovascular; (4) provisão de substrato para fabricação de glicocorticóides e mineralocorticóides pelas supra-renais do feto; (5) manutenção do estado quiescente uterino durante

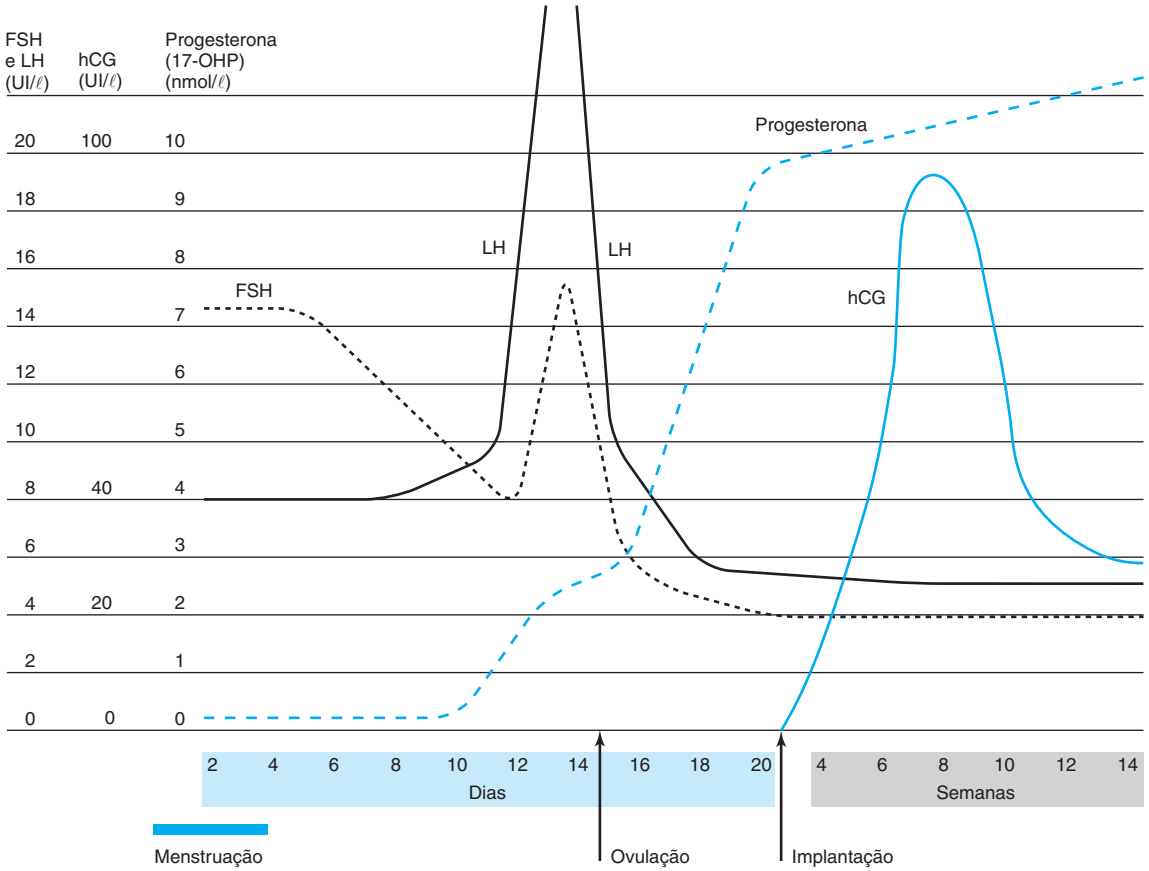



***Fig. 22.8*** **Produção de hormônios durante a gravidez. FSH, hormônio foliculoestimulante; LH, hormônio luteinizante; hCG, gonadotrofina coriônica humana.** (Reproduzido, com autorização, de Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6ª ed.,Williams & Wilkins, 1999.)

a gestação; e (6) um papel no parto. Os estrogênios contribuem para (1) expansão de volume; (2) remodelamento cardíaco; e (3) produção preparatória de fatores da coagulação.

### Somatomamotrofina coriônica humana e homeostase dos combustíveis na gravidez

Um outro exemplo de interação feto/placentária/materna é visto nas ações da hCS (Fig. 22.10). Este hormônio "contra-regulador" (*i. e.*, um hormônio cujas ações se opõem àquelas da insulina) parece servir como uma defesa contra a hipoglicemia fetal. De um ponto de vista metabólico, a gravidez é uma forma de "inanição acelerada", já que os substratos combustíveis produzidos pela mãe são consumidos pelo feto em crescimento. A hCS produzida pela placenta em resposta à hipoglicemia serve para aumentar a lipólise, elevando, desse modo, os níveis maternos de ácidos graxos livres, e, por fim, os níveis sanguíneos de glicose e cetonas. Esse papel "diabetogênico" da hCS é uma importante sobrecarga adicional ao compartimento materno e contribui para a tendência ao surgimento do diabetes melito, em mulheres suscetíveis, durante a gravidez. Normalmente, a glicose é a principal fonte combustível para o feto. Entretanto, na eventual privação de glicose, as cetonas fornecem um pronto suprimento de combustível de emergência (do mesmo modo que na inanição), tanto para a mãe, como, via placenta, para o feto.



### AUTO-AVALIAÇÃO

13. *Como é mantido o corpo lúteo até que a placenta tenha se desenvolvido adequadamente?*
14. *Quais são os possíveis papéis dos esteróides durante a gravidez?*
15. *Por que o diabetes melito recém-instalado é uma complicação comum da gravidez?*

## LACTAÇÃO

### Estrutura e desenvolvimento da mama

Os rudimentos para o desenvolvimento da mama são estabelecidos durante o período embrionário. Durante a puberdade, os níveis crescentes de estrogênio estimulam o crescimento da mama, como uma das várias características sexuais secundárias femininas. O crescimento mamário envolve tanto proliferação como ramificação de ductos lactíferos, assim como acúmulo de tecido adiposo e conjuntivo. Na mama madura, cada ducto lactífero terminal faz a drenagem de cachos de unidades secretoras túbulo-alveolares, revestidas por células epiteliais secretoras de

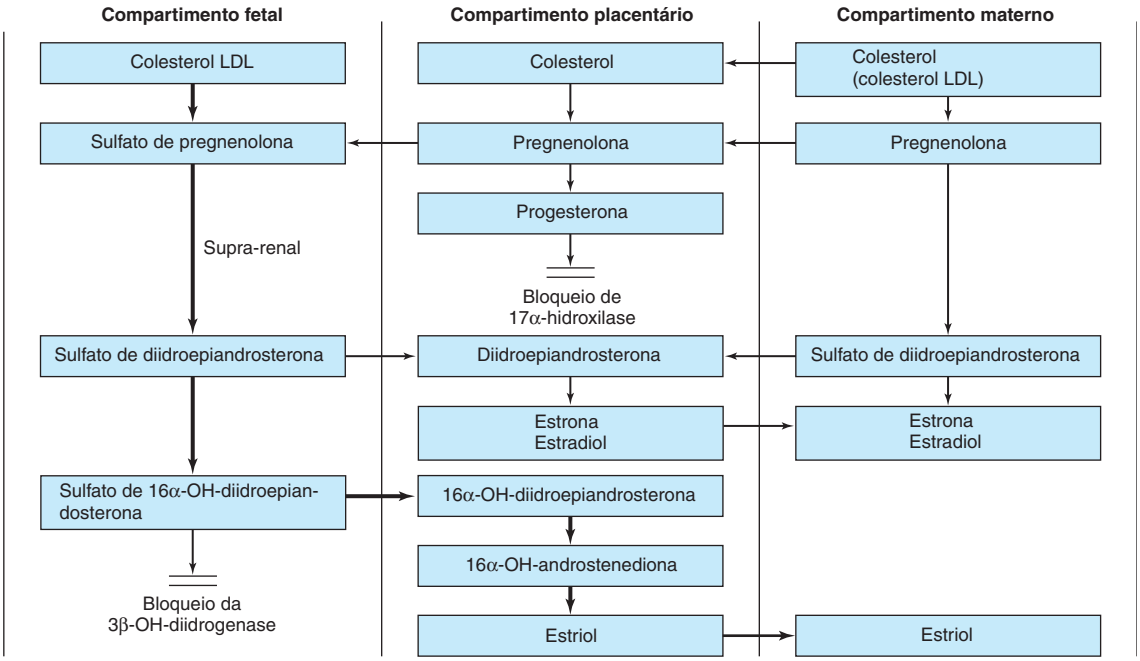



***Fig. 22.9*** **Cooperação feto/placenta/materna na gênese de esteróides. LDL, lipoproteína de baixa densidade.** (Reproduzido, com autorização, de Speroff L *et al.*: Regulation of the menstrual cycle. Em: Clinical *Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6ª ed., Williams & Wilkins, 1999.)

leite, e é suspenso em tecido conjuntivo e adiposo, com boa população de linfócitos. A mama feminina madura consiste em um conjunto de 15 a 25 ductos lactíferos, cada qual emergindo, independentemente, no mamilo (Fig. 22.3). Tanto a fase de crescimento mamário da puberdade como a da gravidez requerem a influência permissiva de glicocorticóides, tiroxina e insulina, para o desenvolvimento completo, e suas ações são potencializadas por estrogênio e progesterona.

## Início e manutenção da síntese e da secreção de leite

Durante a gravidez, a prolactina, a progesterona e a somatomamotrofina coriônica desempenham um papel dominante na estimulação do crescimento da mama e na capacidade de produção de leite. A lactação real, ou liberação de leite, é inibida pelos altos níveis de estrogênio e progesterona presentes antes do nascimento. Após a eliminação da placenta, os níveis de estrogênio e progesterona caem repentinamente, removendo esse bloqueio. A manutenção da secreção de leite requer a ação conjunta de fatores da hipófise anterior e posterior (Fig. 22.11), assim como a interação entre a mãe e o lactente. A sucção estimula as vias neurais aferentes, que suprimem os níveis de dopamina no hipotálamo, mantendo, assim, os altos níveis de prolactina necessários para a síntese de leite. Ao mesmo tempo, a sucção, ao servir de gatilho para as fibras nervosas sensoriais aferentes (assim como outros estímulos, como o choro do bebê), estimula a síntese, o transporte e a secreção de ocitocina pela hipófise posterior. A ocitocina promove a contração das células mioepiteliais mamárias, desencadeando, dessa forma, a ejeção de leite dos alvéolos epiteliais da mama e para fora do mamilo.

Próximo ao fim da gravidez, há um aumento da população de linfócitos na vascularização e no tecido conjuntivo da mama. Esses linfócitos secretam imunoglobulina A (IgA) para a corrente sanguínea local, da qual é retirada pelas células epiteliais mamárias. Pelo processo da transcitose, a IgA cruza as células epiteliais mamárias para ser depositada na secreção do lúmen (leite). Esse mecanismo, acoplado ao transporte transplacentário de IgG, é responsável por conferir a imunidade passiva ao recém-nascido. A secreção inicial da glândula mamária, denominada colostro, tem um conteúdo de imunoglobulina particularmente alto.

O alto nível de prolactina, mantido durante a lactação, também tem um efeito contraceptivo, principalmente pela inibição da secreção pulsátil de GnRH. O mecanismo preciso não é conhecido, mas pode envolver uma alça curta de retroalimentação, pela qual a prolactina estimula a liberação de dopamina, a qual, por sua vez, eleva a liberação endógena de opióides e inibe a secreção de GnRH. Pode haver, também, efeitos diretos da prolactina sobre o ovário, que contribuem para a anovulação e amenorréia da lactação. Contudo, deve ser observado que o efeito contraceptivo da prolactina é apenas moderado, e, portanto, de baixa confiabilidade.

### AUTO-AVALIAÇÃO

**16.** *Que hormônios estão envolvidos no desenvolvimento da mama?*

**17.** *Por que o leite raramente é secretado antes do parto?*

**18.** *Qual é o provável mecanismo da amenorréia da lactação?*

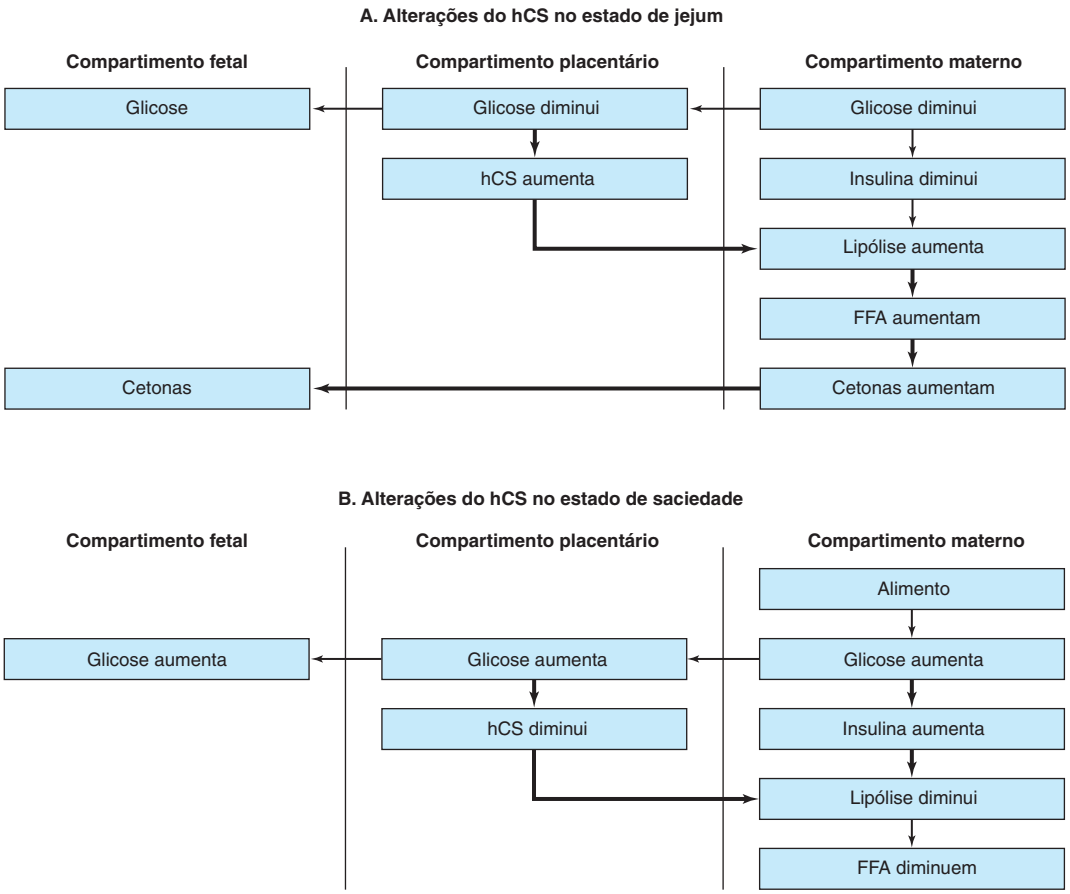



***Fig. 22.10*** Cooperação feto/placenta/materna na homeostase de combustíveis. hCS, somatomamotrofina coriônica humana; FFA, ácidos graxos livres. (Reproduzido, com autorização, de Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility,* 6ª ed., Williams & Wilkins, 1999.)

## MENOPAUSA

A menopausa é o ponto na vida de uma mulher quando, em conseqüência do fim do suprimento de folículos ovarianos funcionais, cessam os ciclos menstruais. Dez anos antes da menopausa, aproximadamente aos 40 anos de idade, a função reprodutiva começa a diminuir. Isso se manifesta por uma diminuição da freqüência da ovulação e por alterações dos padrões menstruais. Durante esse tempo, apesar do aumento da secreção de LH e FSH, estimulada pelo GnRH, menos estrogênio é produzido por causa da relativa escassez e insensibilidade dos folículos remanescentes. Esse período transitório de declínio da função reprodutiva, com a aproximação da menopausa, é chamado de **climatério**.

Durante a transição climatérica, o estado hormonal da mulher muda de uma situação de elevação cíclica de estrogênio para um estado estável de estrogênio baixo, pós-menopausa. Isso leva a **sintomas vasomotores**, como ondas de calor ("fogachos"), sudorese e calafrios. Sintomas psicológicos, como irritabilidade, tensão, ansiedade e depressão, também podem ser observados. Depois da menopausa, podem aparecer outras alterações, mais graduais. Além da atrofia de tecidos dependentes de estrogênio, como o epitélio vaginal, pode ocorrer uma perda gradual da densidade óssea, levando à **osteoporose**.

Um grau significante de produção de andrógenos continua, pelas células da teca do estroma ovariano residual, mesmo na ausência de crescimento folicular. Em mulheres pós-menopausa, os andrógenos ovarianos e supra-renais continuam a ser aromatizados em estrogênios, pelo tecido adiposo e folículos pilosos. O significado da aromatização periférica, em relação à gravidade dos sintomas de menopausa, varia nas diferentes mulheres.

Na literatura médica, freqüentemente, a menopausa foi considerada uma "endocrinopatia", especificamente como um distúrbio por deficiência de estrogênio. Para tratar os sintomas vasomotores e a osteoporose, a terapia de reposição hormonal (TRH) era prescrita com freqüência. Dada a interação do estrogênio com o sistema cardiovascular, pensava-se que a TRH também melhorasse os eventos cardiovasculares, e vários experimentos foram conduzidos para determinar sua utilidade na prevenção primária e secundária da doença arterial coronariana. Os resultados desses estudos, entretanto, não demonstraram benefícios na proteção cardiovascular pela TRH. O Women's Health Initiative também demonstrou que o aumento do risco de doença tromboembólica e câncer de mama invasivo, associado à reposição com estrogênio e progesterona, superava os benefícios de menos eventos de câncer do cólon e fraturas de quadril. A terapia com reposição de estrogênio sem progesterona, em mulheres que haviam sofrido histerectomia, não mostrou aumento algum no câncer de mama, porém, em vez disso, foi sugestiva de uma possível prevenção desse câncer. Os outros riscos e benefícios foram semelhantes. A partir desses estudos,

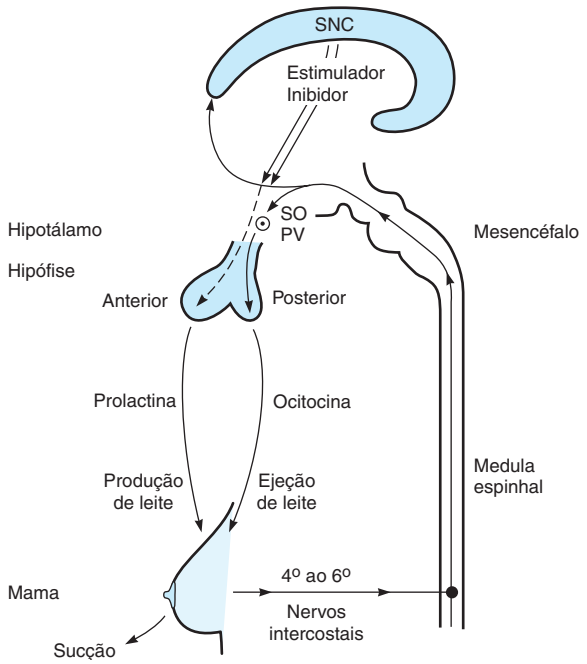



***Fig. 22.11*** O papel dos fatores da hipófise anterior e posterior na síntese e secreção do leite. SO, núcleo supra-óptico; PV, núcleo paraventricular. (Reproduzido, com autorização, de Rebar RW: The breast and physiology of lactation. Em: *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. Creasy RK, Resnick R [editores]. Saunders, 1984.)

reconhece-se que a TRH não deve ser utilizada para prevenção cardiovascular nem ser iniciada em mulheres com mais de 60 anos de idade. O uso para alívio dos sintomas da menopausa ainda é apropriado, após aconselhamento da paciente sobre os riscos e benefícios globais do tratamento.

### AUTO-AVALIAÇÃO

19. *Quais são os sintomas da menopausa?*
20. *Qual é a principal fonte do estrogênio encontrado na corrente sanguínea de mulheres na pós-menopausa, que não estão em terapia de reposição de estrogênio?*
21. *Compare os níveis de LH e FSH antes da puberdade, durante os anos reprodutivos e depois da menopausa.*

## VISÃO GERAL DOS DISTÚRBIOS DO TRATO REPRODUTIVO FEMININO

Muitos dos distúrbios reprodutivos femininos podem ser ligados a um nível específico do eixo neuroendócrino de realimentação, e, assim, podem ser categorizados como resultantes de disfunção central (hipófise, hipotálamo, ou outros centros do cérebro com influência sobre o hipotálamo), ou de órgão terminal (tecido ovariano ou tecido-alvo, p. ex., uterino).

### DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO CENTRAL HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIA

Qualquer alteração na velocidade, ou na amplitude, que precisa de secreção de GnRH pelo hipotálamo pode resultar em modificação da capacidade responsiva da hipófise (p. ex., regulação para baixo dos receptores de GnRH, ou secreção alterada de gonadotrofina). Essa função hipofisária alterada, por sua vez, acarreta uma desordem da função ovariana (p. ex., gênese inadequada de esteróides, com ou sem anovulação) e alteração na resposta do tecido-alvo (p. ex., atrofia do endométrio e anormalidades menstruais). Muitos influxos centrais (p. ex., estresse psíquico) e periféricos (p. ex., conteúdo corporal de gordura) que afetam a liberação pulsátil de GnRH são integrados ao hipotálamo. Assim, a liberação alterada de GnRH pelo hipotálamo é uma causa comum de amenorréia (p. ex., em mulheres atletas jovens).

### DISTÚRBIOS DO OVÁRIO

A função ovariana apropriada envolve a capacidade responsiva a gonadotrofinas, viabilidade intrínseca de folículos e uma variedade de interações parácrinas dentro dos, e entre, folículos individuais. A síndrome de ovários policísticos (SOP) é um exemplo de disfunção ovariana, resultante de um ciclo autoperpetuante de relações de retroalimentação alteradas (ver discussão mais adiante). A síndrome de ovários policísticos manifesta-se por anovulação, hirsutismo, infertilidade, dislipidemia e sangramento uterino anormal, ou amenorréia.

### DISTÚRBIOS DO ÚTERO, DAS TUBAS UTERINAS E VAGINA

Posto que o sangramento menstrual normal é, mais diretamente, uma função do estado de crescimento do endométrio uterino, os distúrbios do útero, inclusive disfunção hormonal, miomas (fibróides, tumores benignos do miométrio subjacente), e o próprio câncer do endométrio, apresentam-se, freqüentemente, com sangramento vaginal anormal.

As infecções pélvicas podem produzir aderências e zonas de fibrose do útero, ou das tubas uterinas, que resultam em infertilidade. Tipicamente, a apresentação inicial inclui dor abdominal e pélvica (da cérvice e anexos) e febre, com leucocitose, ou uma cultura endocervical positiva. Os agentes infecciosos comuns incluem gonorréia, bactérias anaeróbicas e *Chlamydia*. Em geral, microrganismos múltiplos estão envolvidos. A terapia agressiva com antibióticos é importante no tratamento dessas infecções, para limitar o dano a estruturas reprodutivas sensíveis. As infecções pélvicas podem evoluir para abscessos tuboovarianos, necessitando de drenagem cirúrgica.

### DISTÚRBIOS DA GRAVIDEZ

Os eventos normais da gravidez preparam, potencialmente, o cenário para uma grande variedade de distúrbios, localizados e sistêmicos. As anormalidades no processo da implantação, por exemplo, parecem predispor a abortos recorrentes e pré-eclâmpsia/eclâmpsia (ver adiante). Além disso, a predisposição

genética a doenças que poderiam, em caso contrário, permanecer latentes por décadas, pode manifestar-se primeiro — freqüentemente de forma transitória — durante a gravidez.

Um bom exemplo disso é a predisposição genética ao desenvolvimento de diabetes melito. Como discutido, a gravidez é um estado contra-regulador, com aumento de múltiplos hormônios elevadores da glicemia, especialmente hCS. Em função dos aspectos de resistência à insulina da gravidez, o controle da glicemia, em diabéticas que engravidam, é mais difícil. Pacientes não-diabéticas também podem desenvolver diabetes, transitoriamente, durante a gravidez (diabetes melito gestacional). O diabetes melito gestacional é comum, e compromete 2 a 5% de todas as gestações nos EUA. Muitas dessas mulheres evoluem para manifestar diabetes melito tipo 2, mais tarde na vida.

O mau controle da glicemia durante a gravidez tem efeitos sobre a mãe, sobre a evolução da gravidez e sobre o feto. A retinopatia materna e a nefropatia podem aparecer durante o curso da gestação, embora a gravidade da doença materna, a longo prazo, provavelmente não seja alterada pela gravidez. Durante a gravidez, há uma incidência mais alta de complicações agudas do diabetes, inclusive cetoacidose, hipoglicemia e infecções. As pacientes com diabetes melito gestacional, e pré-gestacional, têm um risco maior de pré-eclâmpsia e eclâmpsia. O mau controle da glicemia também aumenta a taxa e o risco de operações cesarianas, com morbidade anestésica e cirúrgica associadas.

Os efeitos do controle glicêmico deficiente sobre o feto são ainda mais profundos. Há um aumento de óbitos fetais inexplicáveis, abortos espontâneos e **anomalias congênitas**. Não é bem compreendido, exatamente, como o diabetes gestacional aumenta o risco de anomalias congênitas. Alguns estudos têm implicado em alterações do metabolismo do mioinositol e das prostaglandinas. Outras pesquisas têm demonstrado efeitos embriopáticos dos radicais livres de oxigênio, gerados em níveis elevados, nas gestações de diabéticas.

A **macrossomia** fetal (tamanho corporal grande) está aumentada no diabetes não-controlado. A glicemia materna elevada serve de gatilho para o aumento da secreção de insulina fetal, e, portanto, resulta em um feto maior. À medida que o feto se torna maior, aumenta o risco de desproporção fetopélvica, o que contribui para partos vaginais traumáticos, ou uma freqüência aumentada de operações cesarianas. Hipoglicemia, hipocalcemia, policitemia e hiperbilirrubinemia neonatais também podem ocorrer.

Os níveis elevados de esteróides e de outros produtos do estado gravídico podem levar a uma variedade de outras complicações médicas sérias. Paradoxalmente, a gravidez está associada tanto a hemorragias como a tromboses (Quadro 22.4). Ambas estão relacionadas com as funções especiais da placenta e a suas adaptações durante o curso da evolução dos mamíferos.

A separação da placenta da parede do útero, ao nascimento, representa uma ameaça de hemorragia volumosa, potencialmente fatal, devido à aposição íntima da placenta ao suprimento sanguíneo materno, do qual 10% são afunilados para o útero. Como uma adaptação a esse risco, a gravidez é um estado de hipercoagulabilidade, em parte pela estimulação por estrogênio das proteínas hepáticas da coagulação. Do ponto de vista fisiológico, essa tendência aumentada para a coagulação e diminuição da atividade do sistema fibrinolítico pode servir para controlar a hemorragia pós-parto. Do ponto de vista patológico, esses mesmos fatores apresentam um risco inapropriado de trombose. Calcula-se que o risco de tromboflebite está aumentado em quase 50 vezes, no primeiro mês pós-parto, em comparação com o estado não-gravídico. Quando a trombose realmente ocorre, a terapia é complicada pelos riscos teratogênicos associados ao tratamento padrão com varfarina. Portanto, as pacientes grávidas com trombose recebem terapia com heparina subcutânea.

***Quadro 22.4*** Fatores predisponentes a trombose na gravidez

| Fator | Mecanismo |
|---|---|
| Efeitos estrogênicos | Alterações do fluxo sanguíneo resultando em aumento da estase |
| | Aumento da viscosidade sanguínea devido a defeito na capacidade de deformação do eritrócito |
| | Ativação da coagulação devido à elevação dos fatores I (fibrinogênio), VII, VIII, IX, X, e XII, e antitrombina III diminuída |
| Efeito não-estrogênico | Diminuição da atividade fibrinolítica |

## Aborto, gravidez ectópica e distúrbios da placenta

Pelo menos 15% de todas as gestações terminam em aborto espontâneo, em conseqüência de fatores genéticos ou ambientais, antes do período quando a vida extra-uterina é possível (cerca de 24 semanas de gestação, e 750 g de peso corporal). O aborto inevitável apresenta-se com sangramento profuso, dor e dilatação do óstio interno. Considera-se ameaça de aborto quando ocorre sangramento uterino indolor, com uma cérvice fechada, não-apagada.

Para pacientes que apresentam sangramento vaginal e dor, no primeiro trimestre, o aborto deve ser distinguido da gravidez molar e da gravidez ectópica. A gravidez ectópica resulta de implantação do blastocisto no revestimento da tuba uterina em vez de no endométrio. Tubas uterinas lesionadas, ou com cicatrizes, por infecções pélvicas prévias, ou endometriose, impedem o trânsito do ovo maduro, levando a uma predisposição a gravidezes ectópicas. Nessa localização, o embrião não é viável, mas seu crescimento resulta em ruptura e hemorragia, com ameaça potencial à vida, a menos que haja remoção cirúrgica. O diagnóstico é feito por uma falta de elevação apropriada do β-hCG sérico, nas primeiras semanas de gestação, e pela impossibilidade de localizar uma gravidez intra-uterina pela ultra-sonografia.

O sangramento no terceiro trimestre, tipicamente, está associado à **placenta prévia** (obstrução parcial, ou total, do óstio cervical interno), ou ao **descolamento prematuro da placenta** (separação prematura de uma placenta normalmente implantada, após o primeiro trimestre). As mulheres que tiveram múltiplas gestações anteriores têm um risco maior de placenta prévia, o que se acredita ser devido à formação de tecido cicatricial por implantações prévias. O descolamento prematuro da placenta deve-se à hemorragia para dentro da placa decidual, secundária à ruptura vascular, e está associado a hipertensão, tabagismo e gravidezes múltiplas, dos quais espera-se que afetem as condições dos vasos placentários. A hemorragia pode ser maciça e potencialmente fatal.

## Doenças trofoblásticas

As **gravidezes molares** são crescimentos anormais, resultantes de proliferação trofoblástica **(mola hidatiforme)**. Raramente,

coexistem com um feto **(mola parcial)**. A prevalência, nos EUA, é de 1 para 1.500 gestações, aproximadamente, mas em certas áreas da Ásia é elevada, sendo 1 para 125 gravidezes. O tecido, nas molas completas, tem um potencial maior para malignidade e é puramente de origem paterna, ao passo que o das molas parciais geralmente é benigno e pode conter, simplesmente, um excesso de cromossomos paternos. A maioria das molas se apresenta com sangramento vaginal, e são diagnosticadas durante avaliação para ameaça de aborto, por (1) ausência de um feto e (2) presença de tecido trofoblástico hidrópico à ultra-sonografia. Náuseas da gravidez particularmente intensa, um útero maior que o esperado para a idade gestacional e um nível de hCG extremamente elevado são sugestivos, mas não diagnósticos, de gravidez molar.

As complicações da mola hidatiforme incluem altos riscos de (1) **coriocarcinoma**, uma neoplasia trofoblástica maligna, com alto potencial metastático, especialmente para pulmão e cérebro; (2) hipertireoidismo, com risco adicional de tireotoxicose durante a indução da anestesia; e (3) hemorragia grave, ou embolia pulmonar por tecido trofoblástico, durante o procedimento de curetagem e aspiração para remover os produtos da mola. Os níveis extremamente elevados de hCG, que ocorrem com a gravidez molar e com o coriocarcinoma, podem resultar em ativação cruzada do receptor do hormônio estimulante da tireóide (TSH) e desencadear o hipertireoidismo em algumas pacientes. Cerca de 5% das mulheres com mola hidatiforme desenvolvem coriocarcinoma subseqüentemente. O β-hCG sérico pode ser usado como um teste sensível para detectar a continuação da presença de tecido maligno. A sensibilidade peculiar do coriocarcinoma à quimioterapia faz dele uma neoplasia rapidamente curável, se detectado precocemente.

## DISTÚRBIOS DA MAMA

Os distúrbios intrínsecos da mama são malignos (câncer de mama), ou são benignos (p. ex., doença fibrocística). Doenças mamárias também podem ocorrer em conseqüência dos efeitos de outros distúrbios, ou por terapia medicamentosa, como na galactorréia. Nas mulheres, a mama, como outros tecidos responsivos a estrogênio e a progesterona, exibe alterações cíclicas, que acompanham as modificações no nível dos esteróides ovarianos, através do ciclo menstrual. Desequilíbrios sutis nos níveis relativos de estrogênio e progesterona podem ser a causa da, assim chamada, **doença benigna da mama**. Esse termo refere-se a anormalidades que variam desde a mama normalmente dolorida no período pré-menstrual, aliviada com a menstruação, em um extremo, até a, assim chamada, doença fibrocística, no outro. Na doença fibrocística, a fibrose e os cistos da mama estão associados à hiperplasia epitelial mamária. O tecido normal da mama pode ter fibrose, ou cistos, mas não hiperplasia de células epiteliais. A doença fibrocística verdadeira, com hiperplasia de células epiteliais, é um fator de risco para o câncer de mama, da mesma forma que a hiperplasia do endométrio, resultante da falta de oposição à ação do estrogênio, é um fator de risco para o câncer de endométrio.

### AUTO-AVALIAÇÃO

**22.** *Cite algumas causas centrais de distúrbios menstruais.*

**23.** *Por que você pode suspeitar que algumas pacientes com coriocarcinoma desenvolvam hipertireoidismo?*

**24.** *As alterações fibrocísticas são um fator de risco para o câncer de mama?*

## DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

Sob certas circunstâncias, podem ocorrer aberrações durante a embriogênese que alterem o curso normal de eventos no desenvolvimento sexual, cromossômico, gonadal ou fenotípico. Um exemplo de aberração no sexo cromossômico é a **síndrome de Turner** (45,X). As pacientes com síndrome de Turner têm fenótipo feminino, com amenorréia primária, ausência de caracteres sexuais secundários, baixa estatura, anomalias congênitas múltiplas e gônadas em fita, bilateralmente.

Um exemplo de sexo gonadal alterado é a síndrome de **disgenesia gonadal** pura. As pacientes afetadas têm gônadas em fita bilateralmente e um fenótipo feminino imaturo, porém, ao contrário daquelas com síndrome de Turner, são de estatura normal, não têm defeitos somáticos associados e têm um cariótipo feminino normal.

Os distúrbios do sexo fenotípico incluem o **pseudo-hermafroditismo** feminino e masculino. Essas síndromes resultam de exposição dos embriões femininos a excesso de andrógenos, maternos ou exógenos, durante a diferenciação sexual, ou de defeitos na síntese de andrógenos, ou de sensibilidade tissular no embrião (p. ex., hiperplasia supra-renal congênita).

# FISIOPATOLOGIA DE DISTÚRBIOS SELECIONADOS DO TRATO REPRODUTIVO FEMININO

## DISTÚRBIOS MENSTRUAIS

Os distúrbios do ciclo menstrual incluem (1) **amenorréia** (ausência de sangramento menstrual), que pode ser amenorréia primária (*i. e.*, falta de início dos ciclos menstruais à idade de 16 anos), ou secundária (*i. e.*, a falta de ciclos menstruais por 6 meses em uma mulher que menstruava previamente); (2) **dismenorréia** (dor) e outros sintomas acompanhando a menstruação; ou (3) **menorragia** (sangramento vaginal excessivo), ou **metrorragia** (sangramento vaginal irregular, ou anormalmente protraído).

### Etiologia

#### A. Amenorréia

A causa da amenorréia pode ser encontrada em uma de quatro categorias amplas de condições (Quadro 22.5):

**1.** Processos fisiológicos normais, como gravidez e menopausa.

**2.** Distúrbios do útero, ou da via de fluxo menstrual, como destruição do endométrio, depois de curetagem acoplada à infecção, que pode causar fibrose e formação de aderências dentro do útero (**síndrome de Asherman**).

**3.** Distúrbios do ovário, como insuficiência gonadal, resultante de uma variedade de anormalidades cromossômicas, do

desenvolvimento, e estruturais, distúrbios auto-imunes, perda prematura de folículos e síndromes pouco compreendidas, nas quais ovários com folículos são resistentes à estimulação da gonadotrofina.

**4.** Distúrbios do hipotálamo, ou da hipófise, resultando em falta de, ou desordem na, secreção de GnRH, e, conseqüentemente, secreção insuficiente de gonadotrofina para manter a produção ovariana de esteróides. As causas de disfunção hipotalâmica ou hipofisária incluem tumores da hipófise secretores de prolactina, hipotireoidismo, estresse e exercício físico excessivos, e perda de peso.

Dentro dessas categorias, a amenorréia pode ter causas específicas muito diversas.

### B. Dismenorréia

A dismenorréia é uma dor, tipicamente com características de cólica, localizada no abdome inferior, que acontece dias antes e durante o ciclo menstrual. A dismenorréia pode ocorrer como um distúrbio primário, na ausência de doença pélvica identificável, ou pode ser secundária à doença pélvica subjacente, como a endometriose (Quadro 22.6).

### C. Sangramento Vaginal Anormal

O sangramento vaginal é anormal se ocorrer (1) antes da puberdade, (2) no tempo habitual da menstruação, mas com duração mais longa que o normal, (3) no tempo habitual da menstruação, porém mais intenso que o usual, (4) entre ciclos menstruais, ou (5) após a menopausa, na ausência de tratamento farmacológico com estrogênio e progesterona (sangramento pós-menopausa). As categorias de sangramento vaginal anormal, e algumas causas específicas, são apresentadas no Quadro 22.7.

## Patologia e patogênese

### A. Amenorréia

A patogênese da amenorréia depende do nível do eixo reprodutivo neuroendócrino do qual se origina o distúrbio, e, em cada nível do eixo, se é causada por um problema estrutural daquele nível, ou por um problema funcional de controle hormonal. Em uma paciente que menstruava previamente, apresentando-se com amenorréia, é importante, em primeiro lugar, afastar a gravidez, e depois avaliar as funções da tireóide (nível

***Quadro 22.5*** Causas da amenorréia

| Categoria | Causas comuns | Mecanismos fisiopatológicos | Como fazer um diagnóstico | Intervenção |
|---|---|---|---|---|
| Processos fisiológicos normais | Gravidez | Manutenção de níveis altos de estrogênio e progesterona | β-hCG sérico, anamnese | Assistência pré-natal |
| | Menopausa | Falta de estrogênio | Diagnóstico clínico | Recomendações para prevenção da osteoporose |
| Distúrbios do útero e do trato de saída de fluxo | Distúrbios do desenvolvimento sexual | Exposição a excesso de andrógenos | Exame físico | Tratamento cirúrgico |
| | Anomalias congênitas (p. ex., hímen não-perfurado) | | Exame físico | Tratamento cirúrgico |
| | Síndrome de Asherman | Destruição do endométrio (p. ex., por curetagem vigorosa) | Falta de resposta ao teste terapêutico com estrogênio/progestina; visualização direta do útero | |
| Distúrbios do ovário | Disgenesia gonadal | Deleção de material genético do cromossomo X | Cariótipo | Remover as gônadas em fita se o cromossomo Y estiver presente, em vista do alto risco de câncer das células germinativas |
| | Insuficiência ovariana prematura | Falta de folículos viáveis | Verificar as gonadotrofinas | |
| | Doença dos ovários policísticos | Alteração das relações hormonais intra-ovarianas | Diagnóstico clínico nas pacientes com anovulação crônica e excesso de andrógenos | Diminuir a secreção ovariana de andrógenos (ressecção em cunha, contraceptivos orais); aumentar a secreção de FSH |
| Distúrbios do hipotálamo ou da hipófise | Estresse, dedicação ao atletismo, peso baixo | Pulsos de GnRH alterados | Verificar TSH, PRL, gonadotrofinas no soro | Reposição, se houver deficiência; investigar tumor, se houver excesso |

hCG, gonadotrofina coriônica humana; FSH, hormônio foliculoestimulante; GnRH, hormônio liberador da gonadotrofina; TSH, hormônio estimulante da tireóide; PRL, prolactina.

***Quadro 22.6*** Categorias de dismenorréia

| Categorias | Etiologia | Aspectos distintivos |
|---|---|---|
| **Dismenorréia primária** | Prostaglandinas | Falta de doença pélvica orgânica |
| **Dismenorréia secundária** | | |
| Endometriose | Endométrio ectópico, inclusive tecido endometrial intramiométrico | Achado de tecido endometrial à laparoscopia |
| Doença inflamatória pélvica | Infecção | Cultura positiva |
| Lesões anatômicas (hímen não-perfurado, aderências intra-uterinas, liomiomas, pólipos) | Congênita, inflamatória, ou neoplásica | Achados ao exame físico, ultra-sonografia |
| Síndrome pré-menstrual (SPM) | Desconhecida | Associação a sintomas emocionais, comportamentais e outros |

sérico de TSH) e da hipófise (nível sérico de prolactina) antes de abordar a investigação da amenorréia, compartimento por compartimento.

**1. Distúrbios uterinos —** fibrose e lesão das células-tronco subjacentes, das quais o endométrio prolifera, levarão à amenorréia. Na maioria dos casos, isso ocorre no cenário de endometrite após **curetagem** (raspagem do endométrio), ou por sangramento pós-parto, ou sangramento uterino disfuncional.

***Quadro 22.7*** Causas de sangramento vaginal anormal[1]

**Crianças**
- Lesões genitais
  - Vaginite
  - Corpo estranho
  - Traumatismo
  - Tumores
- Alterações endócrinas
  - Ingestão de estrogênio
  - Puberdade precoce
  - Tumores ovarianos

**Adolescentes e adultas**
- Sangramento uterino disfuncional
  - Uso de estrogênio (sangramento por ruptura)
  - Retirada de estrogênio
- Doenças do trato genital
  - Condições benignas
    - Liomioma uterino
    - Pólipo cervical
    - Pólipo do endométrio
    - Laceração genital
    - Hiperplasia do endométrio
  - Doenças malignas
    - Câncer do endométrio
    - Câncer da cérvice
    - Câncer da vagina
  - Gravidez
    - Gravidez ectópica
    - Ameaça de aborto
    - Morte do embrião
  - Outras causas
    - Doença da tireóide
    - Doença de von Willebrand
    - Trombocitopenia

[1] Reproduzido, com autorização, de Cowan BD, Morrison JC: Management of abnormal genital bleeding in girls and women. (Current concepts.) N Engl J Med 1991;324:1710.

Para se determinar a presença de um endométrio funcional, administra-se a uma paciente com amenorréia progesterona isoladamente, ou a combinação em seqüência de estrogênio e progesterona. A renovação do sangramento vaginal, após interrupção da terapia hormonal, sugere que o endométrio está intacto. Essa resposta também indica que a causa da amenorréia está em outra parte (*i. e.*, deve-se a um defeito endócrino, causando falta, ou insuficiência, da estimulação cíclica com estrogênio e progesterona).

**2. Insuficiência ovariana —** a amenorréia resultante de insuficiência ovariana pode ser primária, ou secundária, à disfunção em um ponto mais alto do eixo reprodutivo neuroendócrino feminino. A insuficiência ovariana primária ocorre com uma perda prematura de todos os folículos. Isso pode resultar de distúrbios genéticos (aberrações cromossômicas), doenças auto-imunes (ooforite linfocitária), ou agressões exógenas, como quimioterapia, toxinas, ou radiação. A insuficiência ovariana secundária é causada por uma falta de estimulação, por gonadotrofina, de ovários, fora isso, normais, resultando em falta de produção de estrogênio e progesterona, necessários para os ciclos menstruais.

**a. Causas genéticas —** as causas genéticas de insuficiência ovariana incluem a síndrome de Turner (anormalidade ou ausência de um cromossomo X) e o mosaicismo (linhagens celulares múltiplas, de composição cromossômica sexual variada). Em cerca de 40% das pacientes que parecem ter a síndrome de Turner (baixa estatura, pescoço alado, tórax em escudo, e amenorréia com excesso de gonadotrofina e baixa de estrogênio) comprova-se que são casos de mosaicismo. A presença de algum cromossomo Y no cariótipo de tais pacientes implica em um alto risco para tumores das células germinativas gonadais e é uma indicação para gonadectomia. Assim, deve-se solicitar o cariótipo de qualquer paciente amenorréica com menos de 30 anos de idade e níveis elevados de FSH e LH.

**b. Insuficiência ovariana prematura —** a insuficiência ovariana prematura ocorre quando a atresia de folículos é acelerada nos ovários de uma mulher em idade reprodutiva. Ela se apresenta com sintomas e sinais de menopausa, resultantes de deficiência de estrogênio, em uma idade inapropriadamente jovem. Os níveis de LH e FSH estão elevados. Há falta de produção de estrogênio e ausência de folículos viáveis. Em alguns casos, a insuficiência ovariana prematura é apenas uma das manifestações de uma síndrome de insuficiência poliglandular auto-imune, na qual auto-anticorpos destroem vários tecidos diferentes, inclusive o ovariano. Essas pacientes também podem ter hipotireoidismo, insuficiência supra-renal, ou anemia perniciosa (Caps. 13, 20, e 21).

***Quadro 22.8*** Causas e mecanismos da anovulação crônica[1]

| Causas | Mecanismos |
|---|---|
| Doença da tireóide<br>Hipertireoidismo<br>Hipotireoidismo | <br>Aumento da depuração de estrogênio<br>Diminuição da depuração de andrógenos, com resultante aumento da aromatização periférica em estrogênio |
| Hiperprolactinemia | Alteração dos pulsos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) |
| Obesidade | Aumento da aromatização periférica de andrógenos em estrogênios<br>Diminuição da globulina de ligação com hormônios esteróides, resultando em aumento de estrogênio e testosterona livres<br>Resistência aumentada à insulina, resultando em aumento da secreção de insulina, a qual eleva a produção de andrógenos pelo estroma ovariano |
| Insuficiência ovariana primária | Distúrbios genéticos (p. ex., síndrome de Turner) |
| Insuficiência ovariana secundária | Fármacos citotóxicos<br>Irradiação<br>Distúrbios auto-imunes |

[1] Modificado e reproduzido, com autorização, de Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6ª ed., Williams & Wilkins, 1999.

**c. Anovulação crônica —** em outras pacientes é encontrado um número adequado de folículos, mas estes falham em maturar e ovular. Essa condição é conhecida como **anovulação crônica** e se manifesta como amenorréia, com sangramento intermitente (causado por crescimento excessivo e descoordenado do endométrio em resposta ao estímulo isolado de estrogênio). Se não forem tratadas, o alto nível de estrogênio coloca essas mulheres em risco aumentado de carcinoma do endométrio. Entre as causas de anovulação crônica está a disfunção tireoidiana (Quadro 22.8). Tanto o hipertireoidismo como o hipotireoidismo podem alterar a função ovariana e o metabolismo de andrógenos e estrogênios, resultando em uma variedade de distúrbios menstruais. Uma outra causa de anovulação crônica é a hiperprolactinemia. Propõe-se que a hiperprolactinemia, progressivamente mais grave, apresenta-se primeiramente como uma fase luteínica inadequada, com aborto recorrente, depois como anovulação com sangramento intermitente, e, finalmente, como amenorréia. As conseqüências clínicas da anovulação crônica são resumidas no Quadro 22.9.

**d. Distúrbios da retroalimentação hormonal —** a desintegração da interação cíclica coordenada entre o ovário e o cérebro também pode levar à anovulação. Isso ocorre em pacientes com a **síndrome de ovários policísticos (SOP)**, que afeta 2 a 5% das mulheres em idade reprodutiva, que se apresentam com amenorréia e hirsutismo (Quadro 22.10). As pacientes freqüentemente são obesas e têm andrógenos plasmáticos elevados, estrogênios plasmáticos elevados (predominantemente estrona, derivada de aromatização periférica de andrógenos supra-renais, e não-estradiol, gerado por atividade da aromatase das células granulosas), hiperinsulinemia, com resistência à insulina, e dislipidemia.

***Quadro 22.9*** Conseqüências clínicas da anovulação crônica[1]

| |
|---|
| Infertilidade |
| Disfunção menstrual (ou amenorréia, ou sangramento uterino disfuncional) |
| Hirsutismo e acne (estado de excesso de andrógenos) |
| Risco aumentado de câncer do endométrio |
| Possível aumento do risco de câncer de mama |
| Risco aumentado de doença cardiovascular |
| Risco aumentado de diabetes melito (hiperinsulinemia) |

[1] Reunido de materiais de Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

Acredita-se que a hiperinsulinemia seja um fator etiológico importante. A insulina provoca diminuição da síntese hepática da globulina de ligação com hormônios esteróides (SHBG) e da proteína-1 de ligação com o fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-1) (Fig. 22.12). Os níveis reduzidos das proteínas de ligação resultam em um aumento de andrógenos e estrogênios livres, e de IGF-1. O IGF-1 e os níveis elevados de insulina estimulam o receptor de IGF-1, levando à elevação da produção de andrógenos pela teca, em resposta ao LH, contribuindo para o estado de excesso de andrógenos no sangue. Os andrógenos elevados favorecem a atresia dos folículos em desenvolvimento e desintegram as relações de retroalimentação que resultam, normalmente, na seleção de um folículo dominante para a ovulação (Fig. 22.12). A resultante anovulação está associada à amenorréia e à hiperplasia do endométrio, induzida por estrogênio, com sangramento tipo *breakthrough*. Os níveis elevados de estrogênio também estão implicados no desenvolvimento de câncer do endométrio. Assim, eventos que ocorrem no cérebro, ovários e corrente sanguínea dessas pacientes trabalham em conjunto para constituir um ciclo vicioso que mantém as relações de retroalimentação aberrantes.

Os altos níveis de andrógenos na corrente sanguínea são responsáveis pelo hirsutismo. Pacientes com andrógenos elevados por causas totalmente diferentes (p. ex., doença de Cushing e hiperplasia supra-renal congênita) também apresentam amenorréia associada a ovários policísticos, sugerindo que as alterações estruturais nos ovários são secundárias a distúrbios da retroalimentação.

**e. Distúrbios hipofisários —** o traumatismo craniano que resulta em transecção da haste da hipófise, com perda da comunicação hipotálamo-hipofisária, deve ser considerado em pacientes com infertilidade de início recente com amenorréia. O mesmo é verdadeiro para acidentes vasculares, como a **síndrome de Sheehan**, na qual uma hemorragia pós-parto causa hipotensão, e, em conseqüência, necrose isquêmica da hipófise. O aumento da hipófise anterior durante a gravidez pode predispor à isquemia sob condições de hipotensão. A hipófise dobra, aproximadamente, de tamanho, durante a gravidez normal, amplamente, como resultado de hipertrofia e hiperplasia dos lactotrofos secretores de prolactina.

***Quadro 22.10*** Manifestações da síndrome de ovários policísticos[1, 2]

| | |
|---|---|
| Hirsutismo | 95% |
| Ovários grandes | 95% |
| Infertilidade | 75% |
| Amenorréia | 55% |
| Obesidade | 40% |
| Dismenorréia | 28% |
| Anovulação persistente | 20% |

[1]Reproduzido, com autorização, de Beaulieu EE, Kelly PA (editores): *Hormones: From Molecules to Disease*, Chapman & Hall, 1990.
[2]As cifras são a porcentagem de pacientes com a síndrome, manifestando cada sinal ou sintoma.

**f. Distúrbios do hipotálamo —** influxos de várias vias centrais atuam sobre a porção médio-basal do hipotálamo, inclusive o núcleo arqueado, de onde se originam os pulsos de GnRH. Medicamentos e drogas ilícitas, que afetam os neurotransmissores usados nessas vias (opiáceos, dopamina e norepinefrina), também podem, portanto, afetar a secreção de GnRH. Isso acentua a importância de se obter as histórias social e uso de medicamentos detalhadas, na investigação de amenorréia.

Igualmente importante é uma anamnese detalhada sobre padrões comportamentais, ou mudanças de vida recentes. O estresse psíquico (p. ex., aquele associado à mudança para um país diferente) pode levar à alteração da secreção de GnRH e amenorréia subseqüente, que pode durar até 1 ano. O exercício vigoroso e a perda de peso excessiva também podem levar a prejuízo da qualidade pulsátil da secreção de GnRH, que é responsável pela amenorréia observada em atletas competitivas e em mulheres com **anorexia nervosa**.

Assim, uma ampla variedade de fatores que alteram a liberação pulsátil de GnRH pode influenciar a fisiologia reprodutiva feminina. A falta de ciclos menstruais por causa de uma alteração em um desses fatores é denominada **amenorréia hipotalâmica** e é uma causa comum de infertilidade. A correção da causa subjacente leva, freqüentemente, a um retorno da ovulação cíclica normal. Ou, então, a terapia com GnRH pulsátil pode restabelecer os padrões normais de estimulação hipofisária, a resposta mediada por receptores e a retroalimentação, restaurando a fertilidade.

**g. Influências indiretas —** em adição aos fatores que agem diretamente sobre os neurônios secretores de GnRH, influências indiretas devem ser consideradas. O hipotireoidismo primário, bem como a hiperprolactinemia, primária ou secundária, pode resultar em alteração da freqüência e da amplitude dos pulsos de GnRH. A redução subseqüente da secreção de gonadotrofina produz insuficiência ovariana secundárias, e amenorréia. Exemplos de condições que resultam em hiperprolactinemia secundária incluem a lactação e o tratamento com fármacos que têm efeitos bloqueadores da dopamina (p. ex., agentes antipsicóticos).

## AUTO-AVALIAÇÃO

***25.*** *Cite quatro tipos de estresse que podem causar amenorréia hipotalâmica.*

***26.*** *Quais são as conseqüências da amenorréia não-tratada?*

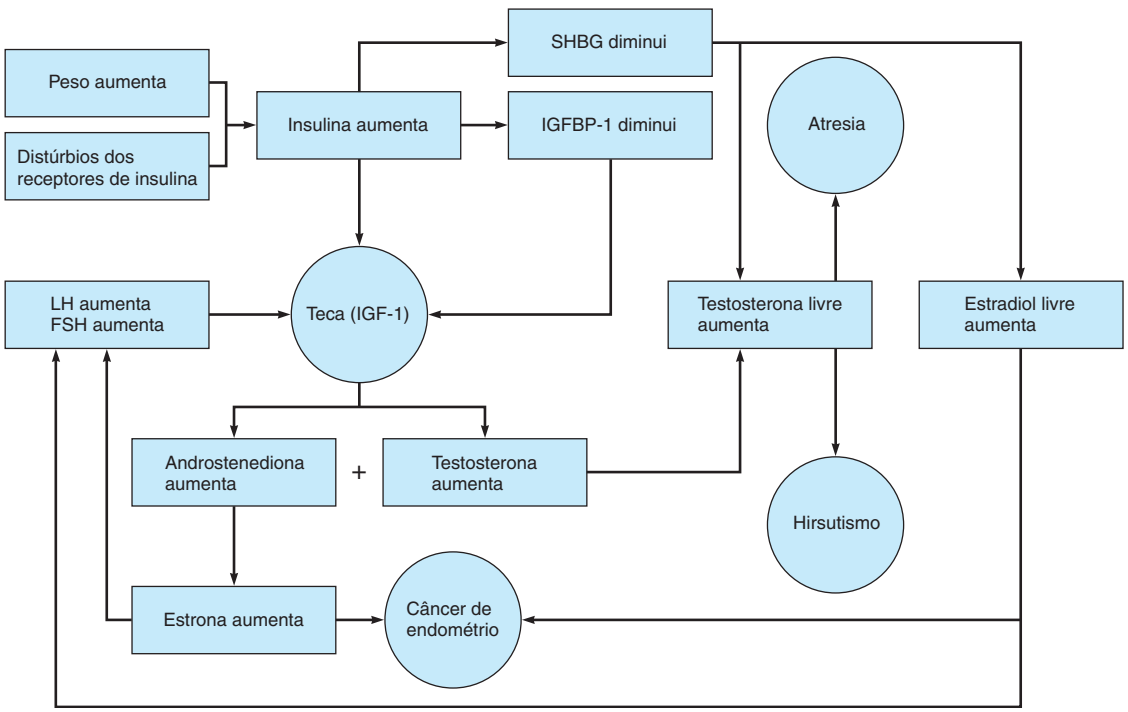



***Fig. 22.12*** Patogênese das várias manifestações clínicas da síndrome de ovários policísticos. SHBG, globulina de ligação com hormônios esteróides; IGFBP-1, proteína-1 de ligação com o fator de crescimento semelhante à insulina; IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; FSH, hormônio foliculoestimulante; LH, hormônio luteinizante. (Reproduzido, com autorização, de Halki IT: *Menopause and Climacteric in Clinical Medicine: Selected Problems With Pathophysiologic Correlations*. Year Book, 1988.)

## B. Dismenorréia

A dismenorréia primária deve-se à produção desordenada, ou excessiva, de prostaglandinas pelo endométrio secretor do útero na ausência de uma lesão estrutural. A prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) estimula as contrações do miométrio do útero não-gravídico, ao passo que as prostaglandinas da série E inibem sua contração. Parece que as pacientes com dismenorréia intensa geralmente têm produção excessiva de $PGF_{2\alpha}$ em vez de sensibilidade aumentada a esta prostaglandina, como uma causa das contrações excessivas do miométrio. O excesso de contrações do miométrio leva à isquemia da musculatura uterina, o que estimula as fibras dolorosas uterinas do sistema nervoso autônomo. Ansiedade, medo e estresse podem abaixar o limiar de dor, e, dessa forma, exagerar a proeminência desses sintomas de uma paciente para outra e, com o tempo, em uma dada paciente.

Entre as causas secundárias de dismenorréia está a **endometriose**, um distúrbio no qual implantes de tecido endometrial ectópico respondem ciclicamente a estrogênio e progesterona (Quadro 22.6). Esse é um distúrbio comum, que afeta 10 a 25% das mulheres na idade reprodutiva. Os sintomas de apresentação das pacientes com endometriose podem variar de dor e cólica, durante a menstruação, a aderências com obstrução intestinal franca nos casos graves. As localizações típicas para o tecido endometrial ectópico incluem a porção pélvica da cavidade peritonial e os ovários. Acredita-se que o estabelecimento do tecido endometrial nessas localizações ocorra por um, ou ambos, de dois mecanismos: (1) transporte de tecido endometrial descamado, por menstruação retrógrada, através das tubas uterinas, ou (2) metaplasia de mesênquima epitelial do celoma indiferenciado no peritônio, talvez sob a influência de fatores de crescimento presentes no fluxo menstrual retrógrado. Os achados de pesquisa apóiam a hipótese de um ciclo vicioso, envolvendo inflamação do peritônio, com citocinas elevadas no fluido peritonial e secreção de fatores angiogênicos, que mantêm o tecido endometrial ectópico. Um aspecto característico da endometriose é a melhora depois da gravidez e após a menopausa. Essa observação fornece uma base terapêutica para os métodos mais comuns de tratamento clínico, que incluem pílulas anticoncepcionais; progestinas sintéticas (acetato de medroxiprogesterona) ou andrógenos (danazol), que bloqueiam a elevação do LH na metade do ciclo; e análogos de longa duração do GnRH, que regulam para baixo o eixo neuroendócrino reprodutivo. Alguns desses fármacos também podem funcionar pela regulação para baixo da produção de citocinas. Não está claro como a endometriose causa infertilidade.

## C. Sangramento Vaginal Anormal

A patogênese do sangramento vaginal anormal depende da causa, como esquematizado a seguir.

**1. Distúrbios funcionais —** a depender de variáveis endócrinas individuais, como descrito previamente, o distúrbio resulta em alterações da quantidade e do tempo do fluxo do trato genital, e não em uma interrupção completa da menstruação.

**2. Lesões estruturais —** as lesões estruturais que alteram o contorno da cavidade endometrial levam, freqüentemente, a sangramento uterino por disfunção. Os pólipos do endométrio apresentam-se com manchas de sangue pré-menstruais, ou entre as menstruações. Os miomas, entretanto, provocam, com maior freqüência, menometrorragia. Quando esses tumores benignos estão localizados dentro da cavidade endometrial, ou dentro da parede do útero, eles podem perturbar a regulação dos vasos do endométrio. Portanto, pode ocorrer sangramento muito intenso, prolongado ou esporádico.

**3. Neoplasias malignas —** tanto as lesões pré-cancerosas como as cancerosas, do útero ou da cérvice, podem produzir sangramento vaginal anormal. A hiperplasia do endométrio, freqüentemente, é a conseqüência de estimulação excessiva por estrogênio, ou estimulação pelos mesmos sem exposição a progestina. Ela pode progredir para câncer do endométrio, com o excesso contínuo de estrogênio. A estimulação estrogênica sem oposição pode ocorrer por causa de um distúrbio ovariano (p. ex., anovulação crônica), aumento da aromatização periférica de andrógenos supra-renais, ou terapia estrogênica sem progestina (p. ex., suplementação com "estrogênio natural" para os sintomas da perimenopausa). O câncer do endométrio é, principalmente, uma doença do período perimenopausa, ou pós-menopausa; apenas 5% dos casos ocorrem durante os anos reprodutivos. O câncer do endométrio dissemina-se por envolvimento direto dos vasos linfáticos, com metástases a distância para o pulmão, cérebro, esqueleto e órgãos abdominais. As pacientes com esse tipo de câncer apresentam-se, tipicamente, com sangramento vaginal anormal. Da mesma forma que no câncer de ovário, com a doença disseminada ocorrem ascite, obstrução intestinal e derrames pleurais em associação.

A displasia da cérvice e o câncer cervical também podem se apresentar com sangramento vaginal anormal. Foi demonstrado que substâncias carcinogênicas no fumo, assim como a infecção persistente com certos subtipos de papilomavírus humano (HPV), aumentam o risco de câncer da cérvice. Se não-tratado, o câncer cervical espalha-se diretamente para os outros órgãos pélvicos; a morte ocorre, freqüentemente, através de hemorragia, infecção, ou insuficiência renal, secundária à obstrução ureteral. No futuro, vacinas que neutralizem o HPV poderão, finalmente, prevenir o câncer do colo uterino.

**4. Condições sistêmicas com alteração da coagulação —** a coagulação normal do sangue envolve tanto fatores da coagulação como plaquetas. Os distúrbios que afetam a produção, qualidade e sobrevida de fatores da coagulação, ou de plaquetas, podem causar sangramento vaginal anormal (Quadro 22.11).

***Quadro 22.11*** Distúrbios da coagulação[1]

| |
|---|
| **Distúrbios resultando em trombocitopenia** |
| Supressão da produção de plaquetas |
| Seqüestração esplênica |
| Destruição acelerada de plaquetas |
| Não-imunológicos (p. ex., próteses valvares) |
| Imunológicos |
| Infecções virais e bacterianas |
| Fármacos |
| Mecanismos auto-imunes (p. ex., púrpura trombocitopênica idiopática) |
| **Distúrbios que resultam em deficiência do fator de coagulação** |
| Distúrbios congênitos da coagulação |
| Distúrbios adquiridos da coagulação |
| Deficiência de vitamina K |
| Doença hepática |
| Coagulação intravascular disseminada |

[1] Reunido de materiais de Handin RI: Disorders of the platelet and vessel wall. Em: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14ª ed., Faucci A *et al*. (editores). McGraw-Hill, 1998.

## AUTO-AVALIAÇÃO

*27. Quais são os tratamentos clínicos eficazes para a endometriose, e como eles funcionam?*

*28. Que fatores predispõem ao câncer cervical?*

## Manifestações clínicas

### A. Amenorréia

Os sinais e sintomas clínicos que acompanham a amenorréia dependem de sua categoria (Quadro 22.5). Nos distúrbios genéticos, particularmente os do desenvolvimento sexual, graus variados de retardo da puberdade, como falta de desenvolvimento das mamas e ausência de pêlos pubianos, podem acompanhar a amenorréia. Nos distúrbios do trato do fluxo de saída (p. ex., hímen não-perfurado), pode ocorrer dor pela menstruação oculta em uma base cíclica. Geralmente, os distúrbios do útero e do eixo hipotálamo-hipofisário, que resultam em amenorréia, são indolores. A insuficiência ovariana secundária, que resulta em amenorréia, freqüentemente é precedida por sintomas atribuíveis à produção alterada de estrogênio e progesterona. Esses incluem ondas de calor e outros sintomas vasomotores.

A complicação mais comum na paciente com amenorréia que não está grávida é a infertilidade. Complicações adicionais dependem da causa específica da falta de menstruação. A osteoporose é uma complicação potencial importante, a longo prazo, da produção inadequada de estrogênio. A escassez desse hormônio também pode estar associada a adelgaçamento de epitélios dependentes de estrogênio, como o da vagina, resultando em vaginite atrófica. Esse sintoma geralmente responde à aplicação tópica de cremes com estrogênio. No caso da produção inadequada de progesterona — tipicamente associada ao sangramento vaginal irregular, mas observada, também, em alguns casos de amenorréia —, o risco de câncer do endométrio é muito aumentado. O câncer do endométrio é o câncer mais comum do trato genital feminino; 34.000 casos novos são identificados, anualmente, nos EUA. Os fatores de risco para o câncer do endométrio incluem menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, obesidade, hipertensão e diabetes melito.

### B. Dismenorréia

A dismenorréia pode ser acompanhada por uma constelação variável de sintomas, inclusive sudorese, fraqueza e fadiga, insônia, náuseas, vômitos, diarréia, dor nas costas, cefaléia (inclusive enxaqueca e cefaléias de tensão; ver Cap. 7), tontura, e mesmo síncope. Os inibidores da síntese de prostaglandinas (agentes antiinflamatórios não-esteróides) freqüentemente aliviam muitos desses sintomas, se o tratamento for iniciado cedo o bastante para afetar a cascata de eventos que ocorrem com a produção de prostaglandinas.

Na **síndrome pré-menstrual**, a dismenorréia é acompanhada por sintomas adicionais, inclusive uma sensação de empachamento, ganho de peso, edema das mãos e pés, dor nas mamas, acne, ansiedade, agressividade, irritabilidade oscilante, desejo por certos alimentos e modificação da libido. Uma abordagem inicial deve ser o estímulo a mudanças no estilo de vida, se indicado pela história (p. ex., mais sono, exercício, melhora da dieta, e menos fumo, álcool e cafeína). Têm sido comprovados os benefícios da terapia farmacológica com inibidores da recaptação de serotonina (SSRI), além de modificação do comportamento.

### C. Sangramento Vaginal Anormal

Os sintomas e sinais que acompanham o sangramento vaginal anormal variam com a causa. Em crianças, a vulvovaginite é o distúrbio mais frequente, acompanhada por um corrimento mucopurulento, que pode se tornar sanguinolento com a erosão da mucosa. Outras causas proeminentes, inclusive corpos estranhos e tumores, podem ser avaliadas pelo exame físico. Em adolescentes e adultas, o sangramento uterino disfuncional é mais comum, mas outras causas devem ser consideradas, inclusive gravidez (avaliada por determinações seriadas do β-hCG sérico e ultra-sonografia), trauma (pela anamnese e exame físico), câncer (por colposcopia e histeroscopia) e distúrbios sistêmicos, como uma diátese hemorrágica (por determinações de plaquetas, tempo de protrombina e tempo parcial de tromboplastina) e doença da tireóide (por TSH sérico, determinações de tiroxina total e livre). Em mulheres na pós-menopausa, comprovou-se que 20% dos casos devem-se a câncer de endométrio.

## INFERTILIDADE

Define-se infertilidade como a ausência de concepção depois de pelo menos um ano de relações sexuais não-protegidas.

## Etiologia

Em 30% dos casos, aproximadamente, a infertilidade deve-se a fatores masculinos (p. ex., contagem de espermatozóides inadequada) (ver Cap. 23). Na infertilidade feminina, cerca de 40% devem-se à insuficiência da ovulação, 40% a doença endometrial ou das tubas, 10% a causas mais raras (p. ex., doença da tireóide ou hiperprolactinemia), e 10% permanecem sem definição após investigação completa (Quadro 22.12).

***Quadro 22.12*** Causas da infertilidade feminina[1, 2]

| Causa | Incidência em pacientes com infertilidade |
|---|---|
| Insuficiência ovulatória | 40% |
| Doença tubária ou pélvica | 40% |
| Muco espesso | |
| Fibrose e aderências (por doença inflamatória pélvica, infecção crônica, cirurgia tubária, gravidez ectópica, ou ruptura de apêndice) | |
| Outras | |
| Doença da tireóide | 10% |
| Doença da hipófise (hiperprolactinemia) | |
| Inexplicável | 10% |

[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6ª ed., Williams & Wilkins, 1999.
[2]Em casais inférteis, os problemas no homem são responsáveis por 30% do total.

## Patologia e patogênese

### A. Causas Ovulatórias

A infertilidade atribuível à disfunção ovariana pode resultar de distúrbios do hipotálamo, ou da hipófise, causando estimulação gonadotrófica inadequada dos ovários; de distúrbios ovarianos, em conseqüência de produtos secretores inadequados ou falha da ovulação; ou de ambos os tipos de distúrbio ocorrendo ao mesmo tempo. A correção da causa subjacente restaurará, freqüentemente, a fertilidade. Em outros casos, a administração exógena de gonadotrofinas estimulará os ovários a produzir crescimento folicular. Os oócitos podem, então, ser liberados *in vivo*, e fertilizados pela cópula ou por inseminação artificial. Alternativamente, os oócitos maduros podem ser removidos da mulher para serem usados na fertilização *in vitro* (IVF), que ocorre no laboratório, e os embriões são devolvidos ao útero.

Um dos distúrbios ovarianos mais comuns está relacionado com a idade, e pode envolver tanto os próprios oócitos como produtos de secreção dos ovários. Há uma perda acelerada de folículos com a aproximação da menopausa. Com a chegada da insuficiência ovariana, os níveis de FSH tendem a se elevar, refletindo a produção inadequada de inibina. Isso pode resultar de um número inadequado de folículos, de diminuição da competência dos folículos remanescentes, de diminuição da gênese de esteróides pelos ovários envelhecidos, ou de alguma combinação destes fatores. Não importa o motivo específico, o resultado líquido é uma fase folicular encurtada, e está associado a taxas aumentadas de infertilidade. O tratamento com citrato de clomifeno, um antagonista fraco do estrogênio, é um meio de diminuir a retroalimentação negativa e, dessa maneira, aumentar ainda mais a estimulação dos ovários pela gonadotrofina e restaurar a ovulação.

### B. Causas Tubárias e Pélvicas

Sendo normais os folículos e a função do eixo neuroendócrino reprodutivo, as principais causas de infertilidade são as anormalidades do endométrio e das tubas uterinas. Infecções pélvicas anteriores, ou atuais, com fibrose e aderências, ou inflamação, podem resultar em falha de transporte do esperma, ou do ovo, falha de implantação, ou implantação em uma localização inapropriada (gravidez ectópica).

A endometriose, com proliferação e descamação cíclicas do tecido endometrial ectópico, resultando em inflamação, fibrose e aderências, deve ser suspeitada quando a infertilidade for associada à dismenorréia intensa.

### C. Outras Causas de Infertilidade Feminina

A maioria das causas menos comuns de infertilidade pode ser agrupada em (1) aquelas que afetam a produção de GnRH pelo hipotálamo, ou o efeito do hormônio sobre a hipófise (p. ex., doença da tireóide e hiperprolactinemia), e (2) aquelas que afetam a retroalimentação ovariana (p. ex., hiperandrogenismo e SOP).



## AUTO-AVALIAÇÃO

**29.** *Quais são as causas mais comuns de infertilidade em casais?*

**30.** *Como doses altas de estrogênio pós-coito funcionam como contraceptivo?*

**31.** *Que aspecto da anamnese sugere uma causa de infertilidade tubária ou uterina?*

# PRÉ-ECLÂMPSIA/ECLÂMPSIA

A gravidez está associada a uma variedade de complicações médicas nas quais o tratamento clínico requer uma compreensão, tanto da fisiologia da gravidez subjacente quanto da fisiopatologia desse distúrbio em particular. A síndrome de pré-eclâmpsia/eclâmpsia, caracterizada por hipertensão, proteinúria e edema, é escolhida como foco por várias razões. Em primeiro lugar, a pré-eclâmpsia/eclâmpsia é uma das causas mais comuns de mortalidade materna nos EUA e no mundo desenvolvido. Em segundo, ela ilustra como os mecanismos fisiopatológicos na gravidez podem ser bem mais complexos — e as conseqüências clínicas bem mais sérias — do que seria esperado de uma simples consideração de cada um dos sintomas de apresentação isoladamente. Em terceiro lugar, os avanços têm alterado significativamente o pensamento atual sobre a patogênese desse distúrbio.

## Apresentação clínica

A hipertensão pode se desenvolver na gravidez como um achado isolado, **hipertensão induzida pela gravidez (HIP)**, ou como um componente de um distúrbio perigoso, a **pré-eclâmpsia/eclâmpsia**. As diretrizes do tratamento para HIP são diferentes daquelas para hipertensão essencial na paciente sem gravidez; a elevação da pressão sanguínea materna com freqüência é deixada sem tratamento, a menos que se desenvolva hipertensão sintomática ou grave. Visto que a perfusão placentária depende de uma diferença de pressão entre as circulações materna e fetal, diminuições da pressão sanguínea materna podem levar à deficiência de perfusão da placenta. Isso resulta em **insuficiência placentária** e sofrimento fetal.

A hipertensão vista na pré-eclâmpsia está associada à proteinúria e edema. Essa síndrome ocorre em 5%, aproximadamente, das gestações nos EUA. A eclâmpsia, ou convulsões tônico-clônicas generalizadas, pode ocorrer como o sinal inicial de apresentação dessa síndrome ou durante sua progressão. O Quadro 22.13 resume os sinais e sintomas da pré-eclâmpsia/eclâmpsia.

## Etiologia

A pré-eclâmpsia/eclâmpsia é um distúrbio de função das células endoteliais, causado por implantação defeituosa (ver discussão adiante). Os fatores predisponentes para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia incluem primeira gravidez, múltiplas gestações prévias, diabetes ou hipertensão preexistente, mola hidatiforme, má nutrição e uma história familiar de pré-eclâmpsia.

## Patologia e patogênese

A placenta das pacientes com pré-eclâmpsia mostra sinais de envelhecimento prematuro, inclusive degeneração, depósitos hialinos, calcificação e congestão. A decídua materna também mostra hemorragia e necrose, com trombose das artérias espiraladas e infartos difusos.

***Quadro 22.13*** Sinais e sintomas de pré-eclâmpsia/eclâmpsia[1]

| |
|---|
| **Síndrome materna** |
| Hipertensão induzida pela gravidez |
| Ganho de peso excessivo (> 1 kg/sem) |
| Edema generalizado |
| Ascite |
| Hiperuricemia |
| Proteinúria |
| Hipocalciúria |
| Concentração plasmática do fator von Willebrand aumentada |
| Fibronectina celular plasmática aumentada |
| Concentração plasmática de antitrombina III reduzida |
| Trombocitopenia |
| Aumento do volume de células concentradas |
| Aumento dos níveis séricos de enzimas hepáticas |
| **Síndrome fetal** |
| Retardo do crescimento intra-uterino |
| Hipoxemia intra-uterina |

[1]Reproduzido, com autorização, de Roberts JM, Redman CWG: Preeclâmpsia: More than pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993;341:1447.

Normalmente, os vasos sanguíneos da parede uterina sofrem alterações morfológicas marcantes no local da implantação, facilitando a perfusão placentária. Os diâmetros das artérias espiraladas aumentam, e se perdem os componentes muscular e elástico. Contudo, por motivos desconhecidos (talvez por mediação imunológica), essas modificações angiogênicas precoces da implantação não ocorrem — ou, pelo menos, não completamente — nas pacientes que desenvolverão pré-eclâmpsia/eclâmpsia mais tarde na gestação. Em conseqüência, uma condição de isquemia placentária relativa se estabelece com a liberação de fatores indeterminados que danificam o endotélio vascular materno, a princípio dentro da placenta, e, mais tarde, na circulação sistêmica. Acredita-se que a lesão oxidante atue em conjunto com fatores maternos (p. ex., obesidade, diabetes, dieta, genes) para causar lesão das células endoteliais.

O dano endotelial tem duas conseqüências fisiopatológicas importantes. Em primeiro lugar, modifica-se o equilíbrio entre a vasodilatação e a vasoconstrição, especificamente por diminuição do fabrico de produtos vasodilatadores, como a prostaciclina, aumento da produção do vasoconstritor tromboxano e geração de novos produtos vasoconstritores, como o fator de crescimento derivado das plaquetas. Como resultado, há um aumento da vasoconstrição de pequenos vasos sanguíneos, com má perfusão e isquemia dos tecidos a jusante, e hipertensão sistêmica. Em segundo lugar, a barreira de células endoteliais, entre as plaquetas e o colágeno das membranas basais, é permeada.

Em conseqüência dessas últimas alterações, eventos adicionais são acionados, inclusive a agregação de plaquetas, a ativação da cascata da coagulação e a produção de substâncias vasoativas, causando vazamento capilar. Isso resulta em piora da perfusão tissular, formação de edema e proteinúria, as marcas da pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Como esses processos resultam em maior dano do endotélio vascular, estabelece-se um ciclo vicioso.

Especulações interessantes têm enfocado o potencial da serotonina em modular vasodilatação, ou vasoconstrição, através dos receptores de serotonina 5-$HT_1$, ou 5-$HT_2$, respectivamente. Dados recentes invocam, também, um papel para auto-anticorpos agonistas, direcionados contra a segunda alça extracelular do receptor $AT_1$ da angiotensina II, resultando no vasospasmo associado à pré-eclâmpsia.

## Manifestações clínicas

A pré-eclâmpsia tem uma pletora de manifestações (Quadro 22.13). Além dos sintomas de apresentação de hipertensão, edema e proteinúria, as pacientes também podem ter exacerbação dos reflexos tendinosos profundos, hipertensão maligna, ou descolamento prematuro da placenta. Necrose, congestão e hemorragia hepáticas periportais podem levar à elevação dos resultados dos testes de função hepática, e, terminalmente, ruptura da cápsula hepática. A pré-eclâmpsia grave também pode produzir alterações renais, inclusive tumefação das células endoteliais glomerulares, proliferação mesangial e estreitamento acentuado dos lúmens dos capilares glomerulares. O córtex renal exibe isquemia cortical significante, que pode progredir para necrose franca, e insuficiência renal aguda. Trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada (CID), assim como acidentes vasculares encefálicos, também podem ocorrer (Quadro 22.14). Eclâmpsia, ou convulsão materna decorrente da isquemia cerebral e hemorragias petequiais, podem ocorrer nesse cenário, ou podem aparecer como a primeira manifestação dessa doença. A pré-eclâmpsia/eclâmpsia também acarreta risco para o feto. A deterioração e a insuficiência placentárias podem resultar em retardo do crescimento intra-uterino (RCIU) e hipoxia fetal. A retirada do feto é a única cura definitiva para essa síndrome, que traz uma taxa de mortalidade elevada para a mãe e para o concepto (Quadro 22.14).

### AUTO-AVALIAÇÃO

**32.** *Quais são as marcas da pré-eclâmpsia/eclâmpsia?*

**33.** *Quais são os riscos para o feto da hipertensão materna não-tratada?*

**34.** *Quais são algumas das seqüelas maternas da pré-eclâmpsia/eclâmpsia?*

***Quadro 22.14*** Complicações da pré-eclâmpsia/eclâmpsia[1]

| |
|---|
| Hemorragia cerebral |
| Cegueira cortical |
| Descolamento de retina |
| Síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa de plaquetas) |
| Ruptura hepática |
| Coagulação intravascular disseminada (CID) |
| Edema pulmonar |
| Edema de laringe |
| Necrose cortical renal aguda |
| Necrose tubular renal aguda |
| Descolamento prematuro da placenta |
| Asfixia e morte fetal intra-uterina |

[1]Reproduzido, com autorização, de Roberts JM, Redman CWG: Preeclampsia: More than pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993;341:1447.

## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 82

*Uma mulher de 24 anos de idade apresenta-se na clínica queixando-se de menstruações dolorosas. Declara que nos últimos anos tem tido dor, em cólica, nos dias precedentes às menstruações e durante as mesmas. Além disso, ela observa empachamento e ganho de peso na semana antes da menstruação, com inchação das mãos e dos pés. Tem irritabilidade e alterações intensas de humor durante esse período, de tal maneira que chora com facilidade e sem razão alguma, em um minuto, e depois, no minuto seguinte, fica enraivecida com sua família e seu namorado, por quase nenhum motivo. Ao interrogatório sistemático nega sintomas urinários, corrimento vaginal, ou sintomas GI. Não tem história médica significante. Ela nunca esteve grávida. Nunca teve uma doença sexualmente transmissível. É sexualmente ativa, somente com seu namorado de longa data, e declara que eles sempre usam preservativos. Não toma medicamento algum. Ao seu exame físico, nada é digno de nota.*

Questões

**A.** *Cite algumas causas possíveis da dismenorréia dessa mulher. Qual delas você acha a mais provável? Por quê?*

**B.** *Qual é o mecanismo fisiopatológico responsável por sua dismenorréia?*

**C.** *Como você trataria seus sintomas?*

### CASO 83

*Uma mulher de 28 anos de idade apresenta-se na clínica com uma queixa de infertilidade. Declara que ela e seu marido vêm tentando a gravidez por aproximadamente 1 ano sem sucesso. Sua menarca foi aos 14 anos. Desde então, ela tem tido menstruações regulares, que duram 5 dias, sem dismenorréia significante nem sangramento anormal. Ela nunca esteve grávida. Sua história médica tem de notável gonorréia e tricomoníase, à idade de 18 anos. Além disso, aos 20 anos, teve um esfregaço vaginal anormal, compatível com papilomavírus humano, com exames preventivos ginecológicos normais desde então. Ela não toma medicamentos. É casada há 2 anos, e é sexualmente ativa somente com seu marido. Antes do casamento teve, aproximadamente, 25 parceiros sexuais, a maioria durante os anos de colégio. Ao exame físico, nada é digno de nota.*

Questões

**A.** *Quais são as causas mais comuns da infertilidade feminina?*

**B.** *Qual é a causa de que você suspeita para a infertilidade dessa paciente? Por quê?*

### CASO 84

*Uma mulher de 28 anos de idade apresenta-se a seu obstetra para seu exame pré-natal, marcado regularmente. Ela está com 30 semanas de gravidez. Notou alguma inchação de suas mãos e pés nas últimas 2 semanas, que parece estar ficando progressivamente pior, de modo que não pode mais usar seus anéis e só pode calçar sapatos abertos no calcanhar. Fora isso, não tem queixas. Não teve problemas médicos no passado. Esta é a sua primeira gravidez. Tem tido assistência pré-natal com regularidade, e, até então, sem qualquer complicação. Está tomando apenas um polivitamínico pré-natal. Sua história familiar tem de notável a mãe, com hipertensão e diabetes. Ela é casada, e trabalha como professora. Nega uso de álcool, fumo e drogas. Ao exame, aparenta estar bem, com tensão arterial de 152/95 mmHg. A altura do fundo do útero é compatível com a idade gestacional. A freqüência cardíaca fetal é de 140 bpm. O exame das extremidades revela 1+ de edema nas extremidades inferiores até os joelhos, e edema discreto nas mãos. Um exame de fita da urina revela 3+ de proteína.*

Questões

**A.** *Qual é o diagnóstico provável?*

**B.** *Cite alguns fatores de risco para o desenvolvimento dessa condição.*

**C.** *Como essa condição se desenvolve? Como ela resulta em hipertensão, edema e proteinúria maternos?*

**D.** *Quais são os riscos para o feto, se essa condição não for tratada?*

**E.** *Quais são as seqüelas maternas de deixar essa condição sem tratamento? Qual é o tratamento?*

## BIBLIOGRAFIA


### *Geral*

Diamond J: Unwritten knowledge. Nature 2001;410:521.

Huhtaniemi I: The Parkes lecture. Mutations of gonadotrophin and gonadotrophin receptor genes: What do they teach us about reproductive physiology? J Reprod Fertil 2000;119:173.

Lingappa VR, Farey K: *Physiological Medicine*. McGraw-Hill, 2000.

Speroff L *et al*: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 7th ed. Williams & Wilkins, 2004.

Strauss JF, Barbieri RL: *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 5th ed. Elsevier Saunders, 2004.Wauters M *et al*: Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. Eur J Endocrinol 2000:143:293.

### *Distúrbios da gravidez*

Bolte AC *et al*: Pathophysiology of pre-eclampsia and the role of serotonin. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;95:12.

Dechend R *et al*: AT1 receptor agonistic antibodies, hypertension, and preeclampsia. Semin Nephrol 2004;6:571.

Dizon-Townson DS: Preterm labour and delivery: A genetic predisposition. Paediatr Perinatal Epidemiol 2001;15(suppl 2): 57.

Kaufmann P *et al*: Endovascular trophoblast invasion: Implicationsfor the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. Biol Reprod 2003;69:1.

Solomon CG, Seely EW: Brief review: Hypertension in pregnancy: A manifestation of the insulin resistance syndrome? Hypertension 2001;37:232.

Sweeney AT, Brown FM: Gestational diabetes mellitus. Clin Lab Med 2001;21:173.

VanWijk MJ *et al*: Vascular function in preeclampsia. Cardiovasc Res 2000;47:38.

Walsh SW: Eicosanoids in preeclampsia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004;70:223.

### *Distúrbios menstruais*

Chen EC, Brzyski RG: Exercise and reproductive dysfunction. Fertil Steril 1999;71:1.

Guzick DS: Polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol 2004;103:181-93

Hickey M, Balen A: Menstrual disorders in adolescence: Investigation and management. Hum Reprod Update 2003;9:493.

Mah PM, Webster J: Hyperprolactinemia: Etiology, diagnosis, and management. Semin Reprod Med 2002;20:365.

Poppe K, Velkeniers B: Female infertility and the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:153.

### *Infertilidade*

Huirne JA *et al*: Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. Drugs 2004;64:297.

Laml T *et al*: Premature ovarian failure: Etiology and prospects. Gynecol Endocrinol 2000;14:292.

Pritts EA, Taylor RN: An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:653.

# Distúrbios do trato reprodutivo masculino 23

*Stephen J. McPhee, MD*

O trato reprodutor masculino possui duas principais funções: (1) a produção de hormônios androgênicos necessários à diferenciação embrionária das genitálias masculinas interna e externa, para o desenvolvimento das características sexuais secundárias masculinas na puberdade bem como manutenção da libido e potência durante a vida adulta; e (2) a produção de aproximadamente 30 milhões de espermatozóides por dia durante a vida reprodutora masculina (da puberdade até a morte). Essas funções estão interligadas, e ambas requerem um eixo hipotalâmico-pituitário-testicular intacto. Por isso, distúrbios do hipotálamo, da pituitária, dos testículos ou das glândulas acessórias podem levar a anomalias na produção de androgênio (produzindo hipogonadismo) ou na produção de esperma (produzindo infertilidade). Além disso, os androgênios testiculares desempenham um papel importante no desenvolvimento da hiperplasia prostática em homens mais velhos. Este capítulo considera dois distúrbios comuns do trato reprodutor masculino: a infertilidade masculina e a hiperplasia benigna da próstata.

## ESTRUTURA E FUNÇÃO NORMAIS DO TRATO REPRODUTIVO MASCULINO

### ANATOMIA E HISTOLOGIA

O trato reprodutivo masculino é composto dos testículos, ductos genitais, glândulas acessórias e pênis (Fig. 23.1).

Os **testículos** são as duas glândulas sexuais primárias do homem e normalmente apresentam a forma oval, medindo cerca de 4,5 × 3 × 2,5 cm de tamanho. Possuem duas funções: (1) fabricar as células reprodutoras masculinas, os **espermatozóides**, e (2) produzir os hormônios androgênicos, a **testosterona** e **diidrotestosterona**. Anatomicamente, os testículos são compostos de alças de túbulos convolutos, chamados de **túbulos seminíferos** (Fig. 23.2). Os espermatozóides são produzidos a partir de células germinativas primitivas ao longo das paredes dos túbulos seminíferos, no fundo de dobras no citoplasma das **células de Sertoli**, em um processo conhecido como **espermatogênese**. Entre os túbulos encontram-se as redes de **células intersticiais (Leydig)**, que produzem testosterona e diidrotestosterona, lançando-as na corrente sanguínea.

Os testículos são normalmente encontrados no escroto, que serve tanto para envolver e proteger os testículos quanto para manter a temperatura testicular em aproximadamente 1,5 a 2° C abaixo da temperatura abdominal. A espermatogênese testicular é sensível à temperatura corporal, ocorrendo otimamente a temperaturas inferiores, e sendo diminuída ou abolida em temperaturas mais elevadas.

Os ductos genitais são o **epidídimo** e o **vaso deferente**. Ambas as extremidades de cada alça do túbulo seminífero drenam para a cabeça do epidídimo. Os espermatozóides se movimentam do túbulo seminífero para o epidídimo e, em seguida, para o interior do vaso deferente. Durante a ejaculação, o esperma entra na uretra através dos ductos ejaculatórios localizados no corpo da próstata.

As glândulas acessórias são as **vesículas seminais**, as **glândulas bulbouretrais de Cowper**, as **glândulas uretrais** e a **próstata** (Fig. 23.3). Essas glândulas produzem secreções que ajudam a nutrir e transportar os espermatozóides para o exterior.

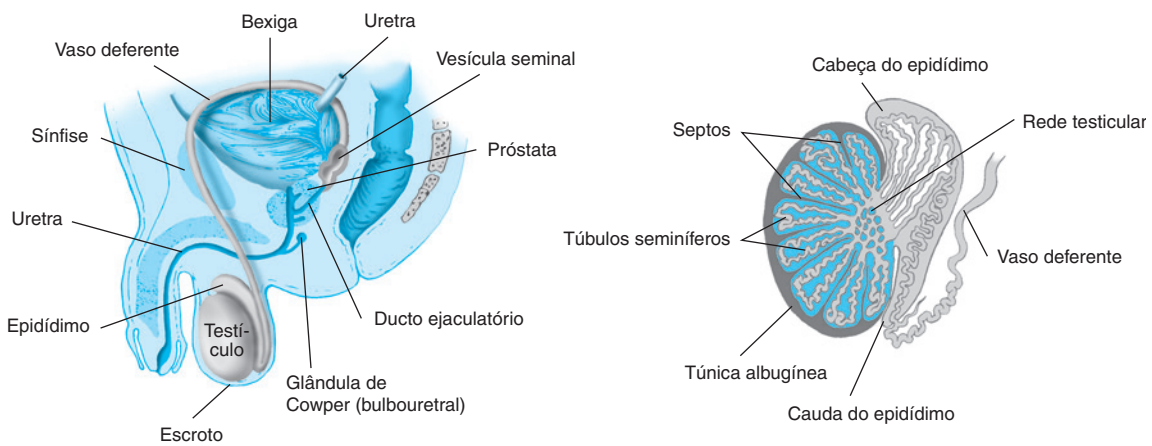



***Fig. 23.1*** **Anatomia do sistema reprodutivo masculino (à esquerda) e sistema de ductos do testículo (à direita).** (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

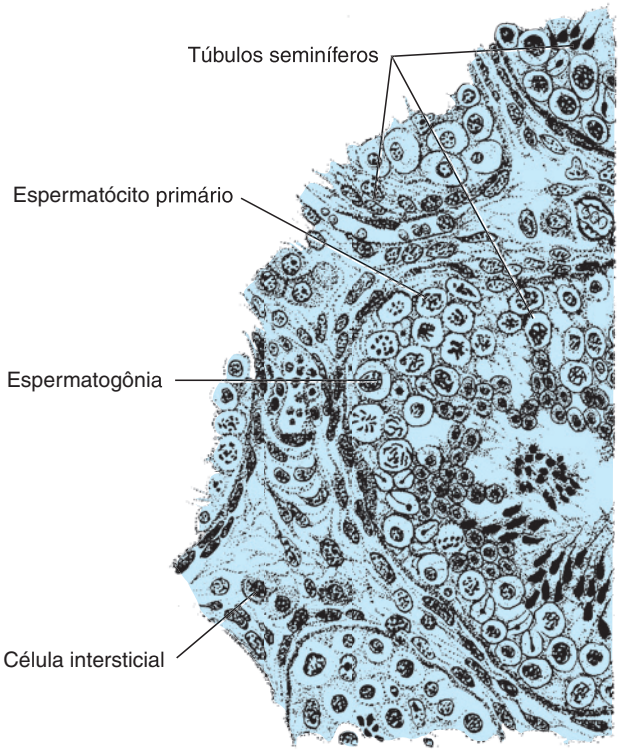



***Fig. 23.2*** **Corte esquemático do testículo.** (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

A **próstata** é uma glândula muscular com forma grosseiramente triangular, situada na pélvis, na superfície posterior e inferior da bexiga, próxima ao reto. Envolve a uretra superior (prostática) (Fig. 23.3). Possui os lobos anterior, médio e posterior, bem como dois lobos laterais. Um sulco superficial mediano posterior, facilmente palpável no exame digital do reto, separa os lobos laterais. Histologicamente, a próstata é uma glândula tubuloalveolar composta, com um estroma constituído basicamente de músculo liso. A função da próstata é secretar o **fluido prostático**, um fluido alcalino nebuloso que é um componente importante do **sêmen**, o fluido ejaculado no orgasmo.

## FISIOLOGIA

### Síntese do androgênio, ligação às proteínas e metabolismo

Os testículos secretam dois hormônios esteróides essenciais à função reprodutora masculina: a testosterona e diidrotestosterona. As vias da biossíntese testicular do androgênio estão ilustradas na Fig. 23.4.

A **testosterona**, um esteróide $C_{19}$, é sintetizada a partir do colesterol pelas células intersticiais (Leydig) dos testículos e a partir da androstenediona, secretada pelo córtex da supra-renal. Em homens adultos normais, a taxa de secreção de testosterona é de 4 a 9 mg/dia (13,9 a 31,2 μmol/dia). No sangue, a testosterona existe em ambos os estados, ligada à proteína e livre (desligada). Cerca de 98% da testosterona do plasma estão ligados à proteína; cerca de 60%, a uma β-globulina

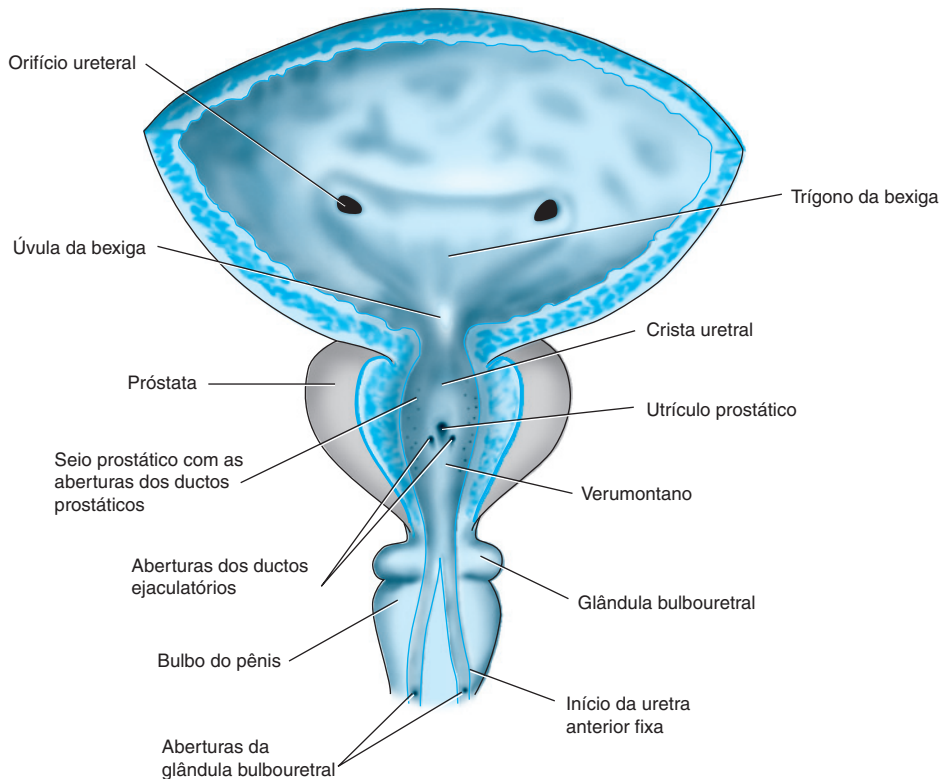



***Fig. 23.3*** **Limites anatômicos da próstata.** (Reproduzido, com autorização, de Lindner HH: *Clinical Anatomy*. Publicado originalmente por Appleton & Lange. *Copyright* © The McGraw-Hill Companies, Inc., 1989.)

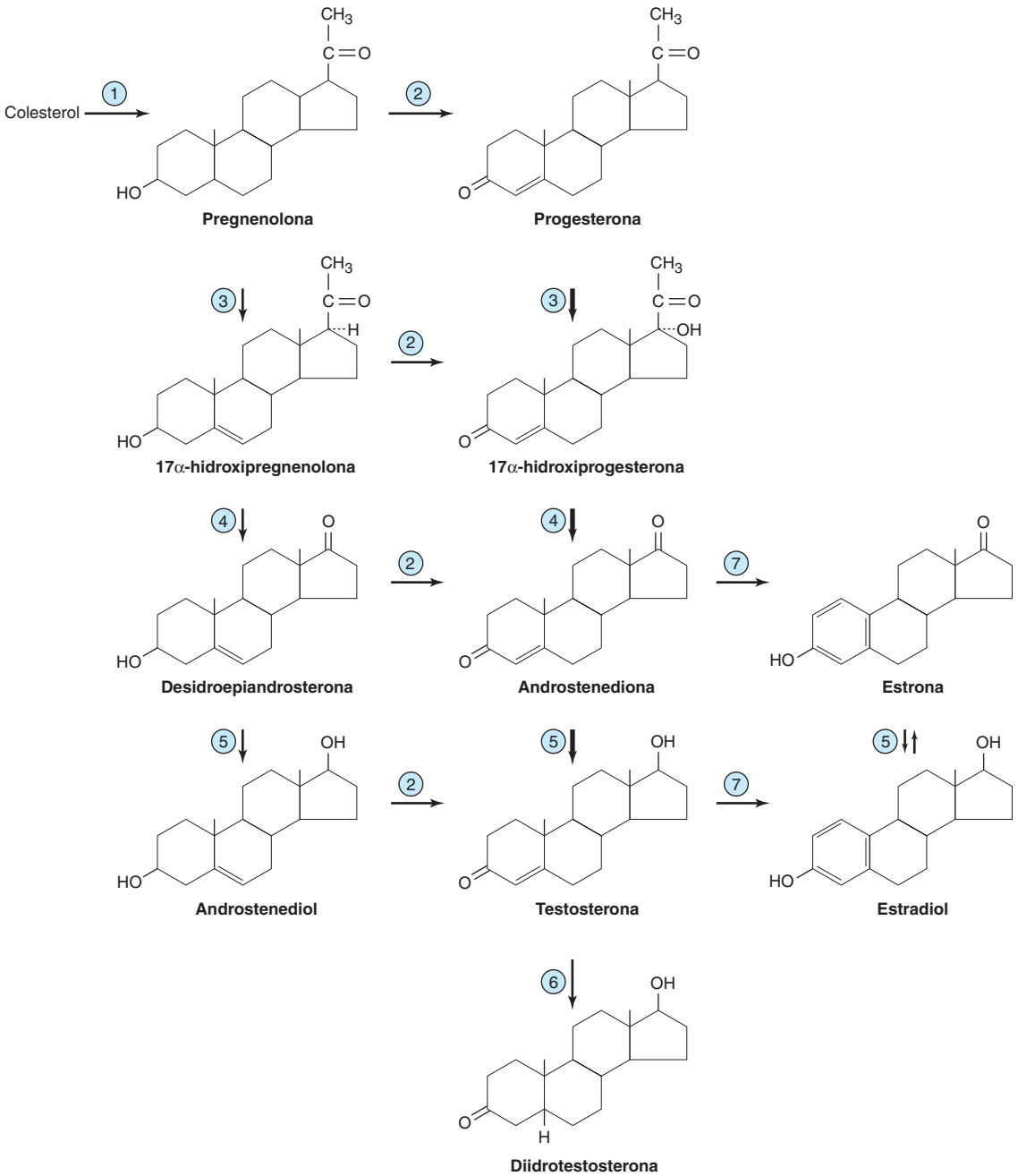



***Fig. 23.4*** Biossíntese e metabolismo da testosterona. As setas grossas indicam as vias principais. Os números dentro dos círculos representam as enzimas seguintes: ① 20,22-desmolase (citocromo P450scc); ② 3β-hidroxisteróide desidrogenase e $\Delta^{4,5}$-isomerase (3βHED); ③ 17-hidroxilase (citocromo P450c17); ④ 17,20-desmolase (citocromo P450c17); ⑤ 17-cetorredutase; ⑥ 5α-redutase; ⑦ aromatase. (Reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7ª ed., McGraw-Hill, 2004.)

conhecida como **globulina ligada ao hormônio sexual (GLHS)** (ou globulina gonadal ligada ao esteróide) e cerca de 38%, à albumina. A GLHS possui estrutura semelhante, porém não idêntica, à proteína ligada ao androgênio secretada pelas células de Sertoli (ver adiante). É sintetizada no fígado, e o seu gene está localizado no cromossomo 17. As concentrações séricas de GLHS são aumentadas pelo hipertireoidismo, cirrose e administração de vários agentes, como os estrogênios, tamoxifeno, fenitoína e hormônio da tireóide, bem como diminuídas pelo hipotireoidismo, obesidade, acromegalia e administração de androgênios exógenos, glicocorticóides e hormônio do crescimento. Cerca de 2% da testosterona circulante se encontram sob a forma livre e podem penetrar nas células para exercer a sua função metabólica. Além disso, uma parte da testosterona ligada à proteína pode se dissociar da sua proteína ligante para penetrar nas células dos tecidos-alvo. O nível plasmático normal de testosterona de um homem adulto (incluindo ambas as testosteronas, livre e ligada) situa-se entre 300 e 1.100 ng/dℓ (10,4 a 38,2 nmoles/ℓ) (Quadro 23.1). O nível plasmático de testosterona diminui um pouco com a idade, como ilustrado na Fig. 23.5. O nível plasmático normal de testosterona livre se encontra entre 50 e 210 ng/dℓ (1,7 a 7,28 nmoles/ℓ).

***Quadro 23.1*** Nível plasmático normal dos hormônios da pituitária e das gônadas em homens[1]

| Hormônio | Unidades convencionais | Unidades do SI |
|---|---|---|
| Testosterona, total | 260 a 1.000 ng/dℓ | 9,0 a 34,7 nmoles/ℓ |
| Testosterona, livre | 50 a 210 pg/mℓ | 173 a 729 pmoles/ℓ |
| Diidrotestosterona | 27 a 75 ng/dℓ | 0,9 a 2,6 nmoles/ℓ |
| Androstenediona | 50 a 200 ng/dℓ | 1,7 a 6,9 nmoles/ℓ |
| Estradiol | 15 a 40 pg/mℓ | 55 a 150 pmoles/ℓ |
| Estrona | 15 a 65 pg/mℓ | 55,5 a 240 pmoles/ℓ |
| FSH | 2 a 15 mUI/mℓ | 2 a 15 unidades/ℓ |
| LH | 2 a 15 mUI/mℓ | 2 a 15 unidades/ℓ |
| PRL | 1,6 a 18,8 ng/mℓ | 0,07 a 0,8 nmoles/ℓ |

FSH, hormônio estimulador do folículo; LH, hormônio luteinizante; PRL, prolactina.
[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7ª ed., McGraw-Hill, 2004.

A **diidrotestosterona (DIT)** é derivada tanto da secreção direta pelos testículos (cerca de 20%) quanto da conversão nos tecidos periféricos da testosterona e de outros precursores androgênicos (e estrogênicos) secretados pelos testículos e pela supra-renal (cerca de 80%). A DIT circula na corrente sanguínea. O nível plasmático normal de DIT no homem adulto oscila entre 27 e 75 ng/dℓ (0,9 a 2,6 nmoles/ℓ) (Quadro 23.1).

## REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE ANDROGÊNIO E CONTROLE DA FUNÇÃO TESTICULAR

Os mecanismos endócrinos que controlam a reprodução masculina estão esquematizados na Fig. 23.6. A pituitária controla tanto a produção de testosterona quanto a espermatogênese através da produção de dois hormônios gonadotróficos: o **hormônio luteinizante (LH)** e **hormônio estimulador do folículo (FSH)**. O LH estimula a produção de testosterona pelas

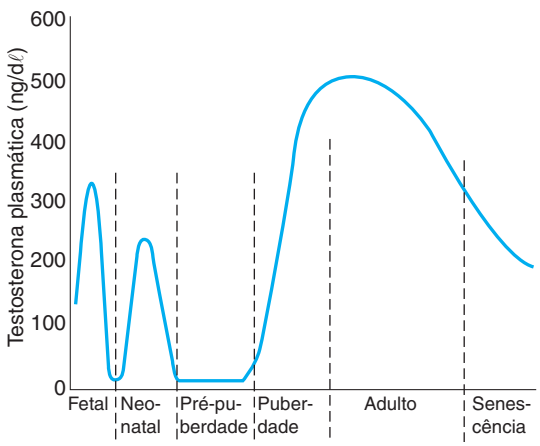



***Fig. 23.5*** Níveis plasmáticos de testosterona em homens de várias idades. (Reproduzido, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Phisiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.)

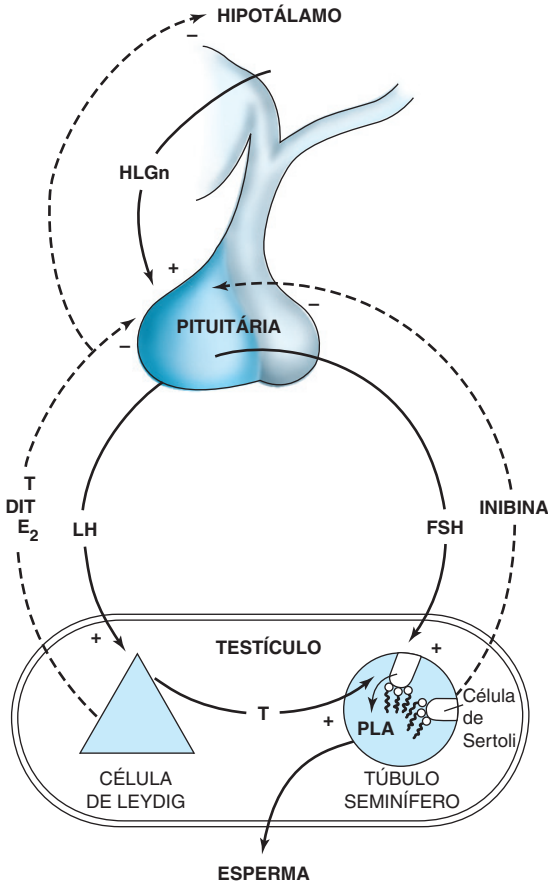



***Fig. 23.6*** Controle endócrino do sistema reprodutor masculino. PLA, proteína ligada ao androgênio; HLGn, hormônio de liberação da gonadotrofina; T, testosterona; $E_2$, estradiol; DIT, diidrotestosterona. (Modificado e reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7ª ed., McGraw-Hill, 2004.)

células intersticiais testiculares (de Leydig). O FSH atua sobre as células de Sertoli do testículo para facilitar a espermatogênese. As faixas normais para os níveis de LH e FSH plasmáticos estão mostradas no Quadro 23.1.

### A. Eixo Hipotalâmico-Pituitário-Testicular (Célula de Leydig)

O hipotálamo controla a produção de gonadotrofinas pela pituitária através da secreção de um decapeptídio, o **hormônio de liberação da gonadotrofina (HLGn)**. O hipotálamo libera o HLGn de maneira pulsátil, na circulação portal, a cada 90 a 120 min, conectando o hipotálamo e a pituitária anterior. Quando o HLGn pulsátil se liga aos gonadotrofos da pituitária anterior, estimula a liberação de LH e, em menor extensão, do FSH para a circulação geral. Nos testículos, o LH se liga a receptores específicos de membrana das células de Leydig. Essa ligação induz à ativação da adenililciclase e a geração do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), que leva à secreção de androgênios. A exposição prolongada ao HLGn (p. ex., com o uso farmacológico) provoca a diminuição da regulação dos seus receptores na pituitária.

Como mostrado na Fig. 23.6, os hormônios secretados pelos testículos exercem uma retroalimentação (*feedback*) negativa sobre o hipotálamo e a pituitária. Tanto o hipotálamo quanto a pituitária possuem receptores androgênicos e estrogênicos.

Experimentalmente, a administração de androgênios, como o DIT, reduz a freqüência de pulso do LH, e a administração de estrogênios, como o estradiol, reduz a amplitude de pulso do LH. *In vivo*, a testosterona inibe a secreção de LH, atuando diretamente sobre a pituitária anterior e, indiretamente, inibindo a secreção de HLGn pelo hipotálamo. O estradiol, derivado da aromatização da testosterona (Fig. 23.4), também exerce um efeito inibidor sobre o hipotálamo.

### B. Eixo Hipotalâmico-Pituitário-Testicular (Túbulo Seminífero)

O estímulo dos gonadotrofos da pituitária pelo HLGn também os leva a secretar FSH na circulação sistêmica. Nos testículos, o FSH leva as células de Sertoli a produzirem o **fluido testicular**, que ajuda a transportar os espermatozóides ao epidídimo e promover a síntese e secreção de duas proteínas: a proteína ligada ao androgênio e a inibina. A **proteína ligada ao androgênio** se liga à testosterona e a transporta para o lúmen dos túbulos seminíferos. Assim fazendo, assegura alta concentração local de testosterona no fluido tubular, necessária à espermatogênese normal feita pelas células de Sertoli. A **inibina** atua diretamente sobre a pituitária anterior, inibindo a secreção de FSH sem afetar a liberação de LH. Duas formas de inibina foram identificadas, tendo sido encontrados três genes responsáveis pela sua síntese. A inibina é provavelmente o principal regulador fisiológico da secreção de FSH pela pituitária juntamente com os esteróides gonadais testosterona, DIT e estradiol.

## Mecanismo de ação do androgênio

A testosterona atua de forma semelhante a outros hormônios esteróides. Quando deixa a circulação, atravessa rapidamente a membrana celular (Fig. 23.7). No citoplasma da maioria das células-alvo dos androgênios, a testosterona é convertida no composto mais potente DIT pela 5α-redutase. Tanto a testosterona quanto a DIT se ligam a uma proteína receptora intracitoplasmática (referida como $R_c$ na Fig. 23.7), distinta da proteína ligada ao androgênio e da GLHS. Os genes que codificam essa proteína estão localizados no cromossomo X. A ação dos androgênios é mediada pelo receptor androgênico (RA), uma fosfoproteína membro da superfamília dos receptores dos hormônios esteróides. O receptor androgênico é expresso em quase todos os tecidos dos mamíferos. Embora a DIT se ligue ao mesmo receptor intracelular que a testosterona, os complexos DIT-receptor são mais estáveis do que os complexos testosterona-receptor. Por isso, a formação de DIT serve para amplificar a ação da testosterona nas células-alvo.

Quando se liga à testosterona ou DIT, o receptor androgênico passa por uma série de alterações conformacionais que permitem a sua translocação para o núcleo, onde irá se transformar (em T-$R_n$ ou DIT-$R_n$ na Fig. 23.7), sendo, então, capaz de se ligar ao DNA da cromatina nuclear e interagir com os elementos respondedores do androgênio das várias células-alvo. A ligação do complexo hormônio-receptor ao DNA leva à síntese do RNA mensageiro (mRNA), transportado para o citoplasma, onde facilita a transcrição de vários genes, permitindo a síntese de várias proteínas responsáveis pelos efeitos dos androgênios.

## Efeitos dos androgênios

Em geral, os androgênios agem para promover o crescimento e desenvolvimento, promover a espermatogênese (ver discussão anterior), desenvolver e manter as características sexuais secundárias masculinas, bem como inibir a secreção de LH pela pituitária. Os **efeitos anabólicos** são mediados por um aumento na taxa de síntese e diminuição na taxa de degradação das proteínas.

No feto, os androgênios são necessários à diferenciação e desenvolvimento normais das genitálias masculinas interna e externa. Durante a puberdade, os androgênios são responsáveis pelo crescimento normal das estruturas genitais masculinas, como o escroto, o epidídimo, o ducto deferente, as vesículas seminais, a próstata e o pênis. Durante a adolescência, os androgênios e estrogênios levam a rápido crescimento dos músculos esqueléticos e ossos. Os androgênios também são responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias resumidas no Quadro 23.2. Durante a vida adulta, os androgênios são necessários ao funcionamento normal do aparelho reprodutor masculino. Os androgênios também estimulam a eritropoiese.

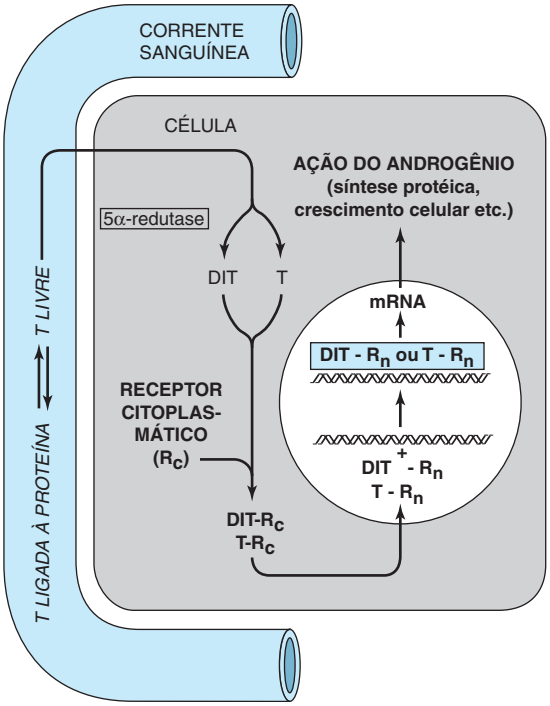



***Fig. 23.7*** Mecanismo de ação dos androgênios. DIT, diidrotestosterona; T, testosterona; $R_c$, receptor citoplasmático, que se transforma no receptor nuclear, $R_n$, no núcleo. (Reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7ª ed., McGraw-Hill, 2004.)

## AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Qual é a diferença entre a temperatura do escroto e a da parte central do corpo?*
2. *Em que condições a concentração sérica da globulina ligada ao hormônio esteróide (GLHS) aumenta?*
3. *Em que condições ela diminui?*
4. *Quais são os dois esteróides androgênicos testiculares e quais as suas origens?*

***Quadro 23.2*** Desenvolvimento das características sexuais secundárias masculinas durante a puberdade[1]

| | |
|---|---|
| Genitália externa | O pênis aumenta em comprimento e largura; o escroto se torna pigmentado e rugoso |
| Genitália interna | As vesículas seminais crescem e produzem secreção |
| Laringe | A laringe cresce, as cordas vocais aumentam em comprimento e espessura, e a voz engrossa |
| Cabelo | A barba aparece, a linha do couro cabeludo recua anterolateralmente, os pêlos púbicos aparecem com padrão masculino (em triângulo com o ápice para cima), e aparecem os pêlos axilares, do tórax e perianais |
| Musculoesqueléticas | Os ombros se alargam; os músculos esqueléticos aumentam |
| Pele | As secreções das glândulas sebáceas aumentam e se espessam |
| Mentais | Surgem atitudes mais agressivas e ativas; a libido se desenvolve |

[1]Modificado de Ganong WF: *Review of Medical Phisiology*, 22ª ed., McGraw-Hill, 2005.

5. *Que quantidade de diidrotestosterona sanguínea é derivada da conversão periférica da testosterona?*
6. *Como é regulada a secreção da testosterona?*
7. *Considerando a existência de um único receptor androgênico, como você explicaria as diferenças entre os efeitos da testosterona e os da diidrotestosterona?*
8. *Quais são os efeitos dos androgênios?*

# FISIOPATOLOGIA DOS DISTÚRBIOS SELECIONADOS DO TRATO REPRODUTIVO MASCULINO

## INFERTILIDADE MASCULINA

A **infertilidade** — definida como a falha em conceber após 6 a 12 meses de relações sexuais regulares sem o uso de métodos contraceptivos — afeta cerca de 15 a 20% dos parceiros casados. Cerca de 33% dos casos são decorrentes de distúrbios no trato reprodutor masculino, outros 33% de distúrbios no trato reprodutor feminino, e os 33% restantes da combinação de ambos. Portanto, cerca de 10% dos homens, de outra forma saudáveis, são estéreis.

A infertilidade masculina é causada por um grupo heterogêneo de distúrbios. As causas conhecidas são responsáveis por apenas 30 a 50% dos casos. As restantes são idiopáticas. Cerca de 50% das causas reconhecidas são potencialmente corrigíveis. A avaliação exaustiva do homem que se apresenta com infertilidade pode levar o médico a identificar e explicar a causa da condição do paciente, tratar as causas corretamente e descobrir doenças médicas e genéticas que poderiam afetar a saúde do paciente ou da sua prole.

### ETIOLOGIA

O Quadro 23.3 lista as causas mais comuns da infertilidade masculina, as quais podem ser classificadas em uma das três categorias etiológicas que se seguem.

#### A. Causas Pré-testiculares

Consistem em distúrbios endócrinos, como os do hipotálamo e, mais comumente, da pituitária, em que a falha na secreção do hormônio gonadotrófico leva à insuficiência testicular. São outras causas os estados de insensibilidade ao androgênio, bem como distúrbios da tireóide e supra-renal. Além disso, alguns medicamentos (p. ex., a fenitoína) podem abaixar os níveis de FSH.

#### B. Causas Testiculares

A varicocele, o traumatismo, as infecções, drogas e toxinas (incluindo medicamentos, alimentos e exposição ambiental), anomalias cromossômicas, como o cariótipo 47,XXY (síndrome de Klinefelter), e anomalias do desenvolvimento, como o criptorquismo, podem ser responsáveis pela infertilidade masculina (Quadro 23.3). As anomalias cromossômicas contribuem para aproximadamente 2% dos casos de infertilidade masculina e aproximadamente 15% dos casos de azoospermia. As causas cromossômicas e genéticas da infertilidade masculina estão resumidas no Quadro 23.4. A **atrofia testicular** pode levar à insuficiência de órgão terminal e infertilidade. As condições associadas à atrofia testicular estão relacionadas no Quadro 23.5.

#### C. Causas Pós-testiculares

O problema pós-testicular mais comum é a obstrução bilateral do fluxo de saída dos espermatozóides, levando à ausência de esperma no sêmen (**azoospermia**). A obstrução é responsável por cerca de 50% dos casos de infertilidade masculina e pode ser corrigida cirurgicamente. O diagnóstico é feito através da biopsia testicular, que demonstra espermatogênese normal, por vasografia, em que o corante radiográfico é utilizado para visualizar o vaso deferente e localizar a obstrução. A ausência bilateral congênita do vaso deferente, que contribui para 1 a 2% dos casos de infertilidade masculina e pelo menos 6% dos casos de azoospermia obstrutiva, está associada à fibrose cística, conseqüência da mutação no gene regulador transmembrânico da fibrose cística (*CFTR*) (Quadro 23.4). Na maioria dos casos, a ausência congênita do vaso é considerada uma forma branda ou incompleta de fibrose cística (ver mais adiante). Outras condições que representam causas pós-testiculares de infertilidade são a ejaculação retrógrada (geralmente conseqüente à neuropatia diabética), ausência de emissão seminal (geralmente conseqüente à cirurgia radical pélvica ou retroperitonial, levando ao comprometimento dos nervos simpáticos), os anticorpos dirigidos contra os espermatozóides ou o plasma seminal, as anomalias do desenvolvimento, a disfunção sexual e técnicas de coito inapropriadas (falha no depósito do sêmen na vagina durante o intercurso sexual).

***Quadro 23.3*** Etiologia da infertilidade masculina

| Pré-testicular | Testicular | Pós-testicular |
|---|---|---|
| Distúrbios hipotalâmico-pituitários<br>Pan-hipopituitarismo<br>Deficiência de gonadotrofina<br>Deficiência isolada de LH (eunuco fértil)<br>LH biologicamente inativo<br>Deficiência combinada de LH e FSH (p. ex., síndrome de Kallmann)<br>Síndrome de Prader-Willi<br>Síndrome de Laurence-Moon-Biedl<br>Ataxia cerebelar<br>Tumores da pituitária (p. ex., prolactinoma)<br>Doença sistêmica (p. ex., cirrose, uremia)<br>Distúrbios da tireóide (p. ex., hipertireoidismo, hipotireoidismo)<br>Distúrbios da supra-renal (p. ex., insuficiência da supra-renal, hiperplasia congênita da supra-renal)<br>Fármacos (p. ex., fenitoína, andrógenos) | Varicocele<br>Traumatismo<br>Torção testicular<br>Orquiopexia<br>Infecção<br>Orquite por caxumba<br>Drogas e toxinas<br>Medicamentos (p. ex., sulfassalazina, cimetidina, nitrofurantoína, ciclofosfamida, clorambucila, vincristina, metotrexato, procarbazina)<br>Ingestivos (p. ex., álcool, marijuana)<br>Exposições ambientais (p. ex., pesticidas, radiação, exposição térmica)<br>Anomalias cromossômicas (p. ex., síndrome de Klinefelter [XXY disgenesia do túbulo seminífero], microdeleções do cromossomo Y)<br>Anomalias do desenvolvimento<br>Criptorquidismo<br>Ausência congênita do ducto deferente e vesículas seminais<br>Síndrome dos cílios imóveis<br>Anorquia bilateral (síndrome dos testículos desaparecidos)<br>Aplasia da célula de Leydig<br>Síndrome de Noonan (síndrome de Turner masculina)<br>Distrofia miotônica<br>Biossíntese deficiente de androgênio (p. ex., deficiência da 5α-redutase) | Obstrução ductular, cicatrizando<br>Cirurgias pélvica, retroperitonial, inguinal ou escrotal (p. ex., linfadenectomia retroperitonial, herniorrafia, plastia Y-V, ressecção transuretral da próstata, vasectomia)<br>Infecções do trato genital (p. ex., doença venérea, prostatite, tuberculose)<br>Fibrose cística<br>Ejaculação retrógrada (p. ex., neuropatia autônoma diabética, pós-cirúrgica, medicamentos)<br>Anticorpos contra os espermatozóides ou o plasma seminal<br>Anomalias do desenvolvimento<br>Defeitos anatômicos do pênis (p. ex., hipospadias, epispadias, corda venérea)<br>Ausência congênita (bi ou unilateral) do ducto deferente, obstrução bilateral do ducto ejaculatório ou obstruções bilaterais no interior dos epidídimos — todas associadas a mutações no gene regulador transmembrânico da fibrose cística (*CFTR*)<br>Insensibilidade aos androgênios (p. ex., deficiência no receptor do androgênio, síndrome da feminização testicular)<br>Técnicas de coito inapropriadas<br>Disfunção sexual, impotência<br>Idiopática |

## D. Idiopática

Acredita-se que haja uma base genética para a infertilidade masculina, que costuma ser classificada como idiopática em vários homens (discutido mais adiante). Entretanto, apesar dos avanços no diagnóstico molecular, a fisiopatologia da insuficiência espermatogênica permanece desconhecida na maioria dos homens inférteis.

### Patologia

Espécimes de biopsia testicular percutânea ou aberta podem evidenciar qualquer uma das várias lesões envolvendo os testículos inteiros ou apenas suas porções. A lesão mais comum é a **"maturação interrompida"**, definida como a incapacidade em completar a espermatogênese além de um estágio específico. Podem ocorrer padrões de interrupção precoces ou tardios, cessando o desenvolvimento nos estágios de espermatócito primário ou de espermatogônia do ciclo espermatogênico. A segunda lesão mais comum e menos grave é a **"hipoespermatogênese"**, na qual todos os estágios da espermatogênese estão presentes, porém ocorre uma redução no número de células epiteliais germinativas pelo túbulo seminífero. A fibrose peritubular poderá estar presente. A **"aplasia da célula germinativa"** é uma lesão mais grave caracterizada pela ausência completa de células germinativas, apenas com as células de Sertoli delimitando os túbulos seminíferos (síndrome ***apenas das células de Sertoli*** [SACS]). A lesão mais grave (p. ex., na síndrome de Klinefelter) é a hialinização, fibrose e esclerose dos túbulos, achados que normalmente indicam um comprometimento irreversível.

Estudos têm demonstrado uma freqüência aumentada de corpos apoptóticos (marcadores da morte celular programada) em testículos que apresentam interrupção da maturação e hipoespermatogênese, quando comparada à observada em homens com azoospermia obstrutiva. Esse achado sugere que a regulação alterada da morte celular programada pode ser um mediador da espermatogênese anormal. Mediadores genéticos específicos de apoptose (*Bax, Bcl, CREM*) têm sido identificados em modelos animais.

### Patogênese

Para que a concepção ocorra, são necessárias as seguintes condições: (1) os testículos devem apresentar espermatogênese normal; (2) os espermatozóides devem completar a sua maturação; (3) os ductos de transporte do esperma devem estar patentes; (4) a próstata e as vesículas seminais devem fornecer quantidades adequadas de fluido seminal; (5) as técnicas de coito devem permitir que o homem deposite o seu sêmen próximo à cérvice feminina; (6) os espermatozóides devem ser capazes de penetrar no muco cervical e alcançar as tubas uterinas; e (7) os espermatozóides devem passar pela capacitação e reação do acrossomo, fundirem-se com o oolema e serem incorporados ao ooplasma. Qualquer defeito nessa via pode levar à infertilidade.

A falta de secreção do hormônio gonadotrófico **(hipogonadismo hipogonadotrófico)** leva à espermatogênese deficiente. Homens que apresentam deficiência isolada do HLGn

***Quadro 23.4*** Distúrbios cromossômicos e genéticos causadores da infertilidade masculina

| Distúrbio | Causa da infertilidade | Defeito |
|---|---|---|
| **Cromossômico** | | |
| Síndrome de Klinefelter | Oligoazoospermia, hialinização dos túbulos seminíferos | 47,XXY ou cariótipo mosaico 46,XY/47,XXY |
| Síndrome masculina XX | SACS | Translocação do 46,XX SRY para o braço curto do X |
| Síndrome masculina XYY | | Cariótipo 47,XYY |
| **Genético** | | |
| Distúrbios da secreção de HLGn | | |
| Síndrome de Kallman | Secreção diminuída de HLGn | Mutação no gene *KAL* |
| Defeitos no receptor de HLGn | Defeitos na proteína G acoplada ao HLGn | Mutação no gene *GNRHR* |
| Síndrome de Prader-Willi | Secreção diminuída de HLGn | Mutação 15q11q13 |
| Hipoplasia congênita da supra-renal | Secreção diminuída de HLGn | Mutação no gene *DAX1* |
| Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático | Secreção diminuída de HLGn | Mutação no gene da convertase-1 do pró-hormônio (*PC1*) |
| Distúrbios da função androgênica | | |
| Hiperplasia congênita da supra-renal | Androgênios em excesso inibem a secreção das gonadotrofinas pela pituitária | Mutações na enzima esteroidogênica |
| Síndromes de insensibilidade ao androgênio (síndrome de Reifenstein, feminização testicular, síndrome de Lub, síndrome de Rosewater) | Insensibilidade ao androgênio | Mutação no gene que codifica o RA |
| Síndrome de Kennedy | | Expansão do trato poliglutamina no domínio da transativação do RA |
| Deficiência da 5α-redutase | | Mutações no gene que codifica a 5α-redutase |
| Microdeleções do cromossomo Y | | |
| AZFa | | Defeito nos genes *DBY, USP9Y* |
| Deleção completa | SACS | |
| Deleção parcial | Fenótipo variável: de oligozoospermia a SACS | |
| AZFb | | Defeito no gene *RBMY1* |
| Deleção completa | Interrupção da espermatogênese | |
| Deleção parcial | Fenótipo variável: de oligozoospermia a SACS | |
| AZFc | | Defeito no gene *DAZ* |
| Deleção completa ou parcial | Fenótipo variável: de oligozoospermia a SACS | |
| Deleção completa de Yq | Azoospermia | |
| Fibrose cística | Ausência congênita do ducto deferente | Defeito no gene *CFTR* |

SACS, síndrome *apenas das células de Sertoli*; HLGn, hormônio de liberação da gonadotrofina; RA, receptor androgênico.

tipicamente não apresentam desenvolvimento normal durante a puberdade. Entretanto, quando o hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático aparece na idade adulta, leva ao desenvolvimento da infertilidade após a puberdade. Mutações em diversos genes têm sido evidenciadas como causas do hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (Quadro 23.4). Essas mutações podem causar anomalias na secreção do HLGn hipotalâmico, na liberação deficiente de gonadotrofina pela pituitária ou em ambas. Mutações no receptor do HLGn também têm sido descritas como uma causa da falha reprodutiva em uma subpopulação de pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático. Até a presente data, quatro genes foram identificados como causas: *KAL* (o gene da síndrome de Kallmann ligada ao X [hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático e anosmia]), *DAX1* (o gene da hipoplasia congênita da supra-renal ligada ao X [hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático e insuficiência da supra-renal]). *GnRHR* (o gene do receptor do HLGn) e *PC1* (o gene da convertase-1 do pró-hormônio, levando à síndrome do hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático e defeitos no processamento do pró-hormônio). O hipogonadismo hipogonadotrófico pode, algumas vezes, ser resolvido pelo tratamento com a gonadotrofina coriônica, gonadotrofina coriônica combinada ao FSH ou terapia pulsátil intermitente com o HLGn. O **hipogonadismo hipergonadotrófico** se refere à insuficiência gonadal primária (órgão terminal) e é identificado pelos níveis séricos elevados de FSH e LH, resultantes da ausência dos efeitos de retroalimentação (*feedback*) negativos da testosterona e DIT sobre a pituitária e o hipotálamo. Infelizmente, a terapia com testosterona parenteral não costuma levar a testosterona intratesticular a níveis adequados à manutenção da espermatogênese. Estratégias futuras poderão envolver a injeção intratesticular direta de microsferas carregadas de testosterona; em animais de laboratório, essa estratégia foi capaz de restabelecer as concentrações de testosterona e, em seguida, a produção de esperma e a fertilidade.

Um nível sérico elevado de prolactina (PRL) pode inibir a liberação normal de gonadotrofinas da pituitária, provavelmente através de um efeito sobre o hipotálamo (p. ex., pacientes

***Quadro 23.5*** Causas de atrofia testicular[1]

| |
|---|
| Traumatismo |
| Torção testicular |
| Hipopituitarismo |
| Criptorquidismo |
| Síndrome de Klinefelter (47,XXY) |
| Alcoolismo e cirrose |
| Infecção (p. ex., orquite da caxumba, epididimite gonocócica) |
| Má nutrição e caquexia |
| Radiação |
| Obstrução do fluxo de saída do sêmen |
| Envelhecimento |
| Drogas (p. ex., terapia com estrogênio para o câncer da próstata) |

[1]Modificado, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3ª ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. *Copyright* © The McGraw-Hill Companies, Inc., 1998.)

com níveis elevados de PRL têm apresentado uma freqüência de pulso de LH reduzida). Por isso, a avaliação da PRL sérica deverá ser feita em qualquer paciente com hipogonadismo hipogonadotrófico. Se um nível elevado de PRL for encontrado, o paciente deverá ser avaliado por imagem radiográfica da cela turca para excluir a presença de um prolactinoma ou de outro tumor da pituitária. Outras causas de hiperprolactinemia foram discutidas no Cap. 19.

Outros **distúrbios endócrinos**, como o hipertireoidismo, hipotireoidismo, insuficiência da supra-renal, síndrome de Cushing e hiperplasia congênita da supra-renal, são encontrados em cerca de 4% dos homens investigados com suspeita de infertilidade. Tanto o hipertireoidismo quanto o hipotireoidismo podem alterar a espermatogênese. O hipertireoidismo afeta tanto a função pituitária quanto a testicular, alterando o metabolismo dos hormônios esteróides. No hipertireoidismo, ocorre um aumento da conversão de androgênios em estrogênios, o que leva à retroalimentação (*feedback*) inadequada e alterações conseqüentes na secreção de LH e FSH. No hipotireoidismo, a infertilidade resulta da liberação aumentada de PRL (TRH estimula a liberação de PRL). Da mesma forma, a insuficiência primária da supra-renal leva a uma elevação reversível do nível sérico de PRL. A hiperprolactinemia inibe a liberação das gonadotrofinas pela pituitária e tanto leva a níveis séricos reduzidos de testosterona quanto à diminuição da libido. Na síndrome de Cushing, a hipercortisolemia causa tanto uma disfunção erétil quanto uma diminuição da libido.

Os **distúrbios testiculares**, incluindo o criptorquidismo (testículos retidos), a insuficiência dos túbulos seminíferos no adulto e as anomalias dos cromossomos sexuais, são encontrados em cerca de 15% dos homens estéreis.

A espermatogênese normal ocorre como uma cascata de eventos genéticos desencadeados por fatores codificados pelos cromossomos sexuais. As aberrações genéticas, tanto no gene do receptor androgênico ligado ao X quanto no cromossomo Y, que comprometem a espermatogênese têm sido identificadas em cerca de 20% dos homens 46,XY estéreis (Quadro 23.4). Alguns defeitos podem afetar a quantidade e funcionalidade dos espermatozóides produzidos. Outros defeitos provavelmente afetam as proteínas dos fluidos epididimal ou seminal, que funcionam como fatores moduladores da capacitação dos espermatozóides. A capacitação é um mecanismo fisiológico ativado no espermatozóide, de modo que ele "se liga" funcionalmente após a sua liberação do trato reprodutor masculino, desempenhando o seu potencial fertilizador.

Várias **mutações germinativas no gene do receptor androgênico (*RA*) ligado ao X** produzem defeitos no receptor androgênico e levam às síndromes de insensibilidade ao androgênio (resistência ao androgênio). Existe ampla variação de fenótipos para esse distúrbio, dependendo da gravidade da perda de função do receptor androgênico. Defeitos graves do receptor produzem completa resistência ao androgênio. Nesses pacientes, a genitália externa apresenta um fenótipo feminino, porém eles possuem testículos intra-abdominais e, como a substância inibidora mülleriana produzida por estes testículos é ativa, a genitália interna apresenta um fenótipo masculino. Pacientes com mínimos defeitos na função do receptor androgênico possuem genitália externa masculina normal e apresentam infertilidade tipicamente resultante de azoospermia. Esses defeitos súbitos são caracterizados pela produção de uma proteína receptora disfuncional e ocorrem em até 10 a 15% dos homens com produção de esperma anormalmente baixa e infertilidade. A ocorrência de várias repetições CAG (mais de 20) nos alelos do receptor androgênico, observada em até 25% dos homens azoospérmicos, está associada à infertilidade masculina e espermatogênese deficiente. O marcador da resistência ao androgênio é um nível elevado de testosterona associado a um nível elevado de LH, porque o testículo é capaz de produzir a testosterona, porém a glândula pituitária, na ausência de um receptor androgênico funcional, é incapaz de reconhecê-la.

O conhecimento de que o braço longo do cromossomo Y (Yq) contém genes cruciais ao processo de diferenciação da célula germinativa masculina se tornou óbvio. **Deleções de pequenas porções (microdeleções) do cromossomo Y** têm sido detectadas em cerca de 10 a 15% dos homens azoospérmicos e em cerca de 5 a 10% dos homens intensamente azoospérmicos (Quadro 23.4). Essas microdeleções parecem se originar *de novo* no paciente estéril e, através da perda de segmentos específicos de DNA, levam à perda de genes vitais para a produção de esperma. Tais microdeleções cromossômicas foram observadas em certos padrões de deleção, com três sub-regiões que não se sobrepõem e são deletadas de forma recorrente, nas regiões proximal, média e distal de Yq11, designadas como AZFa, AZFb e AZFc, respectivamente (Fig. 23.8). Associações específicas foram observadas entre essas microdeleções do cromossomo Y e tipos de falha na espermatogênese. A deleção de toda a região AZFa (deleção "completa") está associada à SACS, e a deleção de toda a região AZFb, à interrupção na espermatogênese (Quadro 23.4). Deleções parciais dessas regiões ou deleções completas ou parciais da região AZFc estão associadas a um fenótipo variável, oscilando entre a hipoespermatogênese (oligozoospermia) e a SACS.

Descobertas inicialmente por técnicas citogenéticas, essas deleções foram mais recentemente detectadas pela análise do DNA do cromossomo Y, utilizando ensaios de reação de polimerização em cadeia local-dirigida. Devido à perda de segmentos

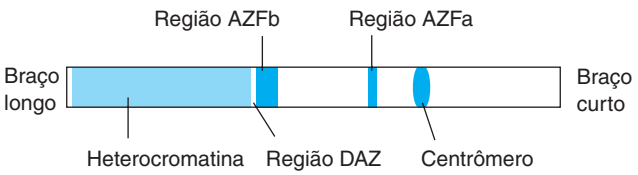



***Fig. 23.8*** Representação diagramática das áreas responsáveis pela infertilidade masculina no braço longo do cromossomo Y. (Reproduzido, com autorização, de Iammarrone E *et al.*: Male infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17:211.)

de DNA específicos, as microdeleções levam à perda de genes vitais para a produção de esperma. Quatro genes em particular foram implicados: *DAZ* (deletado na azoospermia), *RBM* (motivo de ligação ao RNA; anteriormente conhecido como *YRRM*, motivo de reconhecimento do RNA no cromossomo Y), *DFFRY* (*drosophila fat facets-related Y*) e *CDY* (cromodomínio Y). Alguns desses genes parecem codificar proteínas que se ligam ao RNA, envolvidas no processo de maturação do esperma. Embora a função de tais proteínas ainda seja desconhecida, não estão associadas aos distúrbios do receptor androgênico. Suspeita-se da existência de genes adicionais em Yq. Estudos adicionais são necessários para que se entendam a distribuição e atividade dos genes ligados ao cromossomo Y que controlam a espermatogênese.

As **varicoceles** são dilatações varicosas das veias do cordão espermático, sendo muito comuns, encontrando-se em 8 a 20% dos homens da população geral e em 25 a 40% dos pacientes com infertilidade não-esclarecida. Em geral (50 a 70%), são bilaterais. Considerando os homens encontrados em clínicas de infertilidade, a varicocele afeta 11% destes com análise de sêmen normal e 25% com análise anormal. Existe a hipótese de que a varicocele possa levar à oligospermia através do aumento da temperatura testicular (ver adiante). A incidência de varicocele é muito menor em homens que nunca foram pais (infertilidade primária do fator masculino) do que em homens estéreis no momento, mas que foram capazes de gerar uma criança no passado (infertilidade secundária do fator masculino) (35% *versus* 81%). Esse achado sugere que a varicocele pode levar à diminuição progressiva da fertilidade e que a fertilidade anterior em homens com varicocele não confere resistência ao comprometimento da espermatogênese induzido pela varicocele. Entretanto, a cirurgia profilática permanece controversa. Estudos a respeito da eficácia da varicocelectomia demonstraram um aumento significativo na contagem, mobilidade e, em algumas vezes, morfologia dos espermatozóides, porém ensaios randômicos não indicaram melhora significativa das taxas de gravidez sobre os indivíduos não-operados.

A **quimioterapia** ou **radioterapia** para malignidades também podem comprometer a espermatogênese através dos seus efeitos citotóxicos diretos sobre as células germinativas. Por exemplo, mais de 80% dos homens curados de câncer testicular são estéreis. A infertilidade normalmente é multifatorial, secundária aos agentes quimioterapêuticos, à dissecção do linfonodo retroperitonial e à radioterapia que esses pacientes recebem.

A variedade de **drogas e toxinas presentes no meio ambiente** pode interferir na espermatogênese, direta ou indiretamente através de alterações no sistema endócrino. Os efeitos gonadotóxicos ocorrem a partir do uso de álcool, marijuana, agentes alquilantes, antimetabólitos, alcalóides da vinca, esteróides anabólicos, nitrofurantoína, eritromicina, gentamicina, cimetidina, sulfassalazina, chumbo e arsênico. As alterações do eixo hipotalâmico-pituitário-testicular são geradas pelo álcool, opióides, espironolactona, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, esteróides anabolizantes, antiandrogênios, estrogênios, nitrofurantoína, cimetidina, ciclosporina e sulfassalazina. A diminuição da libido ocorre a partir do álcool, opióides, espironolactona, betabloqueadores, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, lítio, antiandrogênios, progestinas e estrogênios. A disfunção erétil pode ser conseqüência do uso abusivo de álcool, cocaína, tiazidas, espironolactona, betabloqueadores, alfabloqueadores, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase, lítio, esteróides anabolizantes, estrogênios e progestinas. A diminuição do potencial de fertilização pode advir do uso dos bloqueadores dos canais de cálcio, tetraciclinas, colchicina e alopurinol. A interrupção do uso desses agentes pode restabelecer as concentrações normais de espermatozóides no sêmen.

Os homens que nascem com testículos retidos (**criptorquidismo**) apresentam um sêmen de pior qualidade do que os homens normais, independentemente do momento da orquipexia corretiva (fixação dos testículos no escroto por suturas). Aproximadamente 30% dos homens com criptorquidismo unilateral e 50% com criptorquidismo bilateral apresentam baixas contagens dos espermatozóides. Conforme mencionado anteriormente, existe uma temperatura diferencial entre o abdome e o escroto de 1,5 a 2° C, e o aumento na temperatura testicular que ocorre no criptorquidismo pode levar à depressão da espermatogênese.

Outros defeitos na espermatogênese (p. ex., os produzidos pelas **anomalias cromossômicas** ou associados à **síndrome dos cílios imóveis**) não são reversíveis.

As **infecções do trato genital** podem prejudicar a fertilidade. A orquite derivada da caxumba pode levar à atrofia testicular, provavelmente como conseqüência da inflamação, dilatação e necrose por pressão. Entre os homens que desenvolvem caxumba após o início da puberdade, aproximadamente 13% desenvolvem orquite unilateral e 65%, orquite bilateral. A epididimite gonocóccica aguda, epididimorquite crônica, tuberculose ou prostatite bacteriana podem produzir cicatrização e obstrução do epidídimo, ducto deferente ou ductos ejaculatórios, podendo, por isso, comprometerem a fertilidade. Uma doença venérea anterior também pode estar associada à estenose da uretra. A epididimovasostomia feita para aliviar a obstrução do epidídimo, a vasovasotomia realizada para corrigir a obstrução localizada no ducto deferente, e a ressecção transuretral dos ductos ejaculatórios ou da estenose da uretra têm sido associadas ao aumento do volume ejaculatório, da densidade e mobilidade dos espermatozóides, bem como das taxas de gravidez. Além disso, em casos de obstrução do ducto deferente irreparável e de azoospermia não-obstrutiva resultante da falta de ejaculação, é possível recuperar os espermatozóides do microepidídimo por aspiração para a realização da fertilização *in vitro* (FIV) por injeção intracitoplasmática de espermatozóides (IICE). A IICE tem o potencial de superar várias das causas da infertilidade masculina. Entretanto, pode transmitir defeitos cromossômicos ou genéticos à prole masculina (tais como microdeleções no cromossomo Y ou mutações no gene *CFTR*), que poderiam de outra forma ser perdidos ou eliminados por seleção natural. Por isso, a seleção sistemática e o aconselhamento genético são recomendados para os casais que optam pela IICE.

A **ejaculação retrógrada** do sêmen para o interior da bexiga urinária pode ocorrer com uma neuropatia autonômica (p. ex., como decorrência de diabetes melito), com o rompimento do esfíncter interno da bexiga (p. ex., a partir de uma plastia Y-V corretiva do colo da bexiga durante a infância ou a partir da ressecção transuretral da próstata [RTUP]), com um rompimento ou disfunção de nervos simpáticos (p. ex., após cirurgia pélvica radical ou retroperitonial), ou com certos medicamentos.

Suspeita-se que cerca de 3% dos casais estéreis apresentem infertilidade imunológica, sendo mais de 10% dos espermatozóides móveis cobertos com anticorpos. O papel e o mecanismo dos **anticorpos dirigidos contra os espermatozóides** (ou contra o plasma seminal) na produção da infertilidade ainda é controvertido. Os anticorpos podem estar associados ao aparecimento prematuro da capacitação e à reação do acrossomo.

Uma variedade de distúrbios auto-imunes pode levar à produção de anticorpos antiespermatozóides pela parceira. Tais anticorpos presentes no trato genital feminino podem levar à aglutinação ou imobilização do esperma e ser responsáveis pelos espermatozóides não penetrarem no óvulo. Entretanto, é provável que esse mecanismo raramente cause infertilidade. Os anticorpos antiespermatozóides produzidos pelo homem podem causar uma "infertilidade auto-imune". Fatores que levam à produção de anticorpos antiespermatozóides pelo homem incluem a vasectomia, obstrução do ducto ejaculatório, infecção, varicocele, criptorquidismo e traumatismo, torção ou câncer no testículo. Os anticorpos antiespermatozóides podem ser quantificados no soro ou sêmen por uma variedade de técnicas. O teste da penetração do muco espermático é o mais útil para avaliar o significado dos testes positivos para anticorpos antiesperma. Os espermatozóides devem ser incapazes de penetrar no muco cervical, antes que a quantidade de anticorpos antiesperma seja considerada clinicamente significativa. Doses imunossupressoras de corticosteróides sistêmicos podem aumentar significativamente a fertilidade. Alternativamente, os corticosteróides podem ser utilizados para reduzir os títulos de anticorpo antes da FIV.

Cerca de 1 a 2% dos homens estéreis apresentam **ausência bilateral congênita do ducto deferente**. Esse defeito também ocorre em 99% dos homens com fibrose cística. Além disso, embora 50 a 70% dos homens com ausência congênita dos ductos deferentes apresentem mutações no gene regulador da condutância transmembranal *CFTR* responsável pela fibrose cística, a maior parte dos homens estéreis que possuem ausência bilateral congênita do ducto deferente não apresenta sintomas respiratórios. A causa mais comum de ausência congênita do ducto deferente parece ser uma mutação em *CFTR* combinada com uma variante em uma região não-codificadora de *CFTR* (o alelo 5T), levando a níveis reduzidos da proteína CFTR normal.

A infertilidade também pode correr em pacientes com defeitos anatômicos do pênis, tais como a **hipospadia** (abertura uretral na parte inferior do pênis), **epispadia** (abertura uretral na superfície dorsal do pênis) e **pênis semilunar** (ereção dolorosa com curvatura peniana causada pela falta de distensibilidade de um corpo cavernoso). Essas anomalias podem levar a uma colocação inapropriada do líquido ejaculado na vagina.

**Técnicas de coito inapropriadas** e o **momento impróprio para a relação** podem interferir na fertilidade. A masturbação muito freqüente no período periovulatório pode depletar a reserva do esperma, particularmente em um homem oligospêrmico. Diversos lubrificantes comumente utilizados (p. ex., geléia K-Y, Surgilube, loção Keri e mesmo a saliva) podem ser espermotóxicos, levando a uma deterioração da mobilidade do esperma.

Finalmente, a disfunção sexual pode ser responsável pelo fator masculino de infertilidade. A disfunção sexual masculina pode ser categorizada em várias áreas de problemas. A **disfunção erétil (impotência)** é definida como a falta de capacidade consistente em manter um pênis ereto com suficiente rigidez para permitir a relação sexual **(perda de ereção)**. Tal disfunção erétil pode ser resultante de causas arteriais, venosas, neurogênicas ou psicogênicas. A disfunção erétil deve ser claramente diferenciada dos problemas com a libido, ejaculação e orgasmo. Uma **perda de libido** (desejo sexual) pode ser conseqüência direta de deficiência androgênica, seja advinda de doença hipotalâmica, pituitária ou testicular. A **perda de emissão** (falta de fluido seminal durante a ejaculação) pode resultar da ejaculação retrógrada (conforme mencionado anteriormente) ou da deficiência androgênica, que diminui as secreções da próstata e vesícula seminal. A **ejaculação prematura** costuma ser um distúrbio relacionado com a ansiedade. A **perda de orgasmo** geralmente é de origem psicológica.



## AUTO-AVALIAÇÃO

9. *Quais são as categorias da infertilidade masculina? Nomeie diversas causas específicas para cada categoria.*
10. *Sob a perspectiva do sistema reprodutor masculino, que passos precisam ocorrer para a concepção?*
11. *Que drogas normalmente interferem na espermatogênese?*
12. *Quais são as causas da disfunção erétil?*

## Manifestações clínicas

### A. Sinais e Sintomas

A infertilidade costuma representar a única queixa. Entretanto, conforme a causa da infertilidade, podem existir outros sinais e sintomas. Por exemplo, podem ocorrer diminuição da libido e potência, instabilidade emocional, fadiga, concentração mental reduzida e instabilidade vasomotora (palpitações, ondas de calor, diaforese). Se o hipogonadismo ocorre antes do aparecimento da puberdade, podem existir outros sinais de deficiência de androgênio, tais como a diminuição de pêlos do corpo, ginecomastia e proporções eunucóides (ombros estreitos, fraco desenvolvimento muscular). A galactorréia em um homem sugere fortemente um prolactinoma da pituitária anterior. Anomalias neurológicas ou oftalmológicas sugerem extensão supracelar de um tumor da hipófise e poliúria abundante, compatível com diabetes insípido, sugere destruição da hipófise posterior. A anosmia e história de maturação sexual retardada são características essenciais da **síndrome de Kallmann**, com hipogonadismo hipogonadotrófico associado. Normalmente, os neurônios secretores de HLGn se desenvolvem no nariz, na vida fetal, e migram para o hipotálamo. Na síndrome de Kallmann, essa migração não acontece, e a deficiência de gonadotrofina isolada está associada a anomalias do aparelho olfatório. Os pacientes afetados podem apresentar testículos retidos, ginecomastia e obesidade, além de retardo em alcançar a altura adulta e maturidade sexual durante a puberdade. Uma deleção em um único gene, *KAL1*, foi encontrada na forma da doença ligada ao X.

Os pacientes com cílios imóveis (síndrome de Kartagener) apresentam astenospermia grave (pouca mobilidade dos espermatozóides) devido à falta de braços da dineína, em associação com defeitos no transporte mucociliar das vias respiratórias inferiores, que levam à insuficiência pulmonar obstrutiva crônica. A ocorrência de insuficiência respiratória crônica, particularmente de bronquiectasia e sinusite crônica, também sugere infertilidade advinda da ausência congênita do ducto deferente (fibrose cística) ou de obstruções congênitas do epidídimo (síndrome de Young).

O exame físico da genitália masculina é muito importante no diagnóstico da infertilidade. A avaliação do tamanho do testículo **(orquidometria)** pode ser de grande ajuda, pois os distúrbios espermatogênicos estão normalmente associados a testículos anormalmente pequenos. A atrofia testicular é diagnosticada quando o exame físico identifica um testículo menor do que o normal de 4,5 × 3 × 2,5 cm. A palpação cuidadosa do cordão espermático pode revelar uma varicocele, palpável como uma massa intra-escrotal mole. Aumento intencional na pressão intra-abdominal (p. ex., pela manobra de Valsalva: esforço expiratório forçado contra uma via respiratória fechada) irá produzir, algumas vezes, um impulso palpável na massa. As varicoceles serão mais facilmente detectadas se o paciente for examinado de pé. Elas são mais comuns do lado esquerdo. As infecções do epidídimo podem estar associadas à indução epididimal, irregularidade do contorno e alterações císticas. Podem ocorrer a ausência do ducto deferente ou a nodularidade ao longo do seu curso, sugestiva de obstrução. Uma próstata aumentada, de aspecto mole ou tenro, pode sugerir prostatite. Finalmente, o pênis deve ser cuidadosamente inspecionado à procura de anormalidades na posição da abertura uretral ou de sua angulação ou curvatura. O corpo do pênis deve ser palpado à procura de fibrose sugestiva de doença de Peyronie, um distúrbio no qual o depósito de tecido fibroso em torno do corpo cavernoso do pênis causa deformidade e ereções dolorosas.

## B. Testes e Avaliação Laboratoriais

A Fig. 23.9 mostra uma estratégia para o diagnóstico da infertilidade masculina. A determinação dos níveis séricos de testosterona, FSH e LH, bem como a análise do comportamento do sêmen permitem que o médico classifique os pacientes como portadores de insuficiência gonadal primária ou secundária. Os pacientes com insuficiência gonadal primária apresentam análise de sêmen normal, níveis de testosterona baixos ou quase normais, e níveis elevados de FSH ou LH. Aqueles com insuficiência gonadal secundária apresentam análise de sêmen anormal, nível sérico de testosterona baixo e níveis de FSH ou LH baixos ou inapropriadamente normais.

A **análise do sêmen** envolve o exame do sêmen coletado por masturbação (usando uma camisinha plástica especial) após 72 h de abstinência sexual. A análise engloba a determinação do volume, aparência e viscosidade do sêmen, bem como a contagem, mobilidade e morfologia dos espermatozóides. Os valores de referência para a análise do sêmen estão mostrados no Quadro 23.6. O volume médio do líquido ejaculado é de 2,5 a 5 mℓ após 72 h sem relação sexual. Volumes inferiores a 1,5 mℓ podem levar a um tamponamento inadequado da acidez vaginal, não permitindo a sobrevivência do esperma, sendo geralmente causados por ejaculação retrógrada ou deficiência de androgênio. Normalmente, existem cerca de 100 milhões de espermatozóides por mililitro de sêmen. Tanto a **azoospermia** (ausência de espermatozóides) quanto a **oligospermia** (normalmente definida como < 20 milhões de espermatozóides por mililitro de sêmen) levam à infertilidade. Homens com baixa produção de espermatozóides também apresentam, freqüentemente, distúrbios no seu funcionamento. A mobilidade e morfologia normais dos espermatozóides são definidas quando pelo menos 50% são móveis e mais de 30% apresentam morfologia normal. A mobilidade anormal pode resultar de infecção ou de anticorpos antiespermatozóides. A morfologia anormal pode advir de varicocele, infecção ou exposição a toxina. A análise do sêmen algumas vezes é de utilidade limitada. Uma proporção significativa de homens com análise de sêmen "normal" é estéreil devido a defeitos na funcionalidade do espermatozóide, e um número significativo de homens com qualidade de sêmen "anormal" apresenta, apesar disso, sêmen funcional.

A frutose é produzida nas vesículas seminais, e a sua ausência no sêmen implica obstrução dos ductos ejaculatórios. A **leucospermia** (quantidade excessiva de leucócitos no sêmen) pode afetar contrariamente o movimento e a capacidade de fertilização dos espermatozóides, provavelmente devido à geração excessiva de espécies reativas de oxigênio pelos leucócitos. A observação da leucospermia deve levar prontamente a investigações posteriores, para excluir uma infecção do trato genital.

Diversos ensaios funcionais dos espermatozóides estão atualmente disponíveis para avaliar a sua habilidade em alcançar e penetrar os óvulos. O **teste pós-coito** avalia a interação dos espermatozóides com o muco cervical, sendo realizado através da pesquisa da presença de espermatozóides viáveis no muco cervical em poucas horas após a relação sexual. O teste é mais bem conduzido durante a fase pré-ovulatória do ciclo menstrual, quando o muco cervical é menos viscoso. O teste é considerado normal quando são observados pelo menos 10 a 20 espermatozóides por campo de maior aumento, e a sua maioria é capaz de se mover para diante. As causas de um teste anormal são a presença de anticorpos antiespermatozóides ou plasma seminal no muco cervical ou sêmen, anomalias anatômicas, técnicas de coito inapropriadas, sêmen anormal (demonstrável pela análise do sêmen) e realização do teste em momento impróprio. O teste é simples e barato, fornecendo, ainda, uma avaliação da funcionalidade do esperma. A incapacidade dos espermatozóides de penetrar o muco prediz baixas taxas de fertilização na fertilização *in vitro*.

Uma variedade de testes *in vitro* tem sido desenvolvida para avaliar a funcionalidade do esperma, na tentativa de explicar fatores masculinos antes desconhecidos em casais com esterilidade não-esclarecida. Esses casais apresentam taxas de fertilização *in vitro* significativamente inferiores quando comparados aos que tiveram simples problemas tubários e uterinos identificados. Esses testes são designados para descobrir defeitos na capacitação e no movimento dos espermatozóides, na sua ligação à zona pelúcida, na reação do acrossomo e na sua habilidade em penetrar o oócito. O **teste da penetração do muco pelo esperma** *in vitro* avalia a capacidade de os espermatozóides se moverem através de uma coluna de muco cervical de ciclo médio, e ajuda a detectar o comprometimento da mobilidade causado pelos anticorpos.

No **ensaio de penetração do esperma**, os espermatozóides do homem estéril são processados, seguem sua capacitação e, em seguida, são incubados com oócitos de *hamster*, após terem a zona pelúcida removida por ação enzimática para permitir a penetração. Os resultados são apresentados como a porcentagem de óvulos que foram penetrados (o normal é de 10 a 30%) ou como o número de penetrações de espermatozóides por óvulo (o normal é > 5).

O **ensaio hemizona** avalia a capacidade de fertilização do espermatozóide usando a zona pelúcida de um oócito humano não-vivo e não-fertilizável. A zona é dividida ao meio. Uma metade é incubada com o espermatozóide do homem estéril, e a outra metade incubada com os espermatozóides de um doador fértil conhecido. O número de penetrações de espermatozóides é comparado e expresso sob a forma de proporção. Entretanto, um sério problema com esse ensaio é a disponibilidade limitada de óvulos humanos. A identificação da glicoproteína 3 (ZP3) da zona pelúcida como o determinante primário da sua ligação

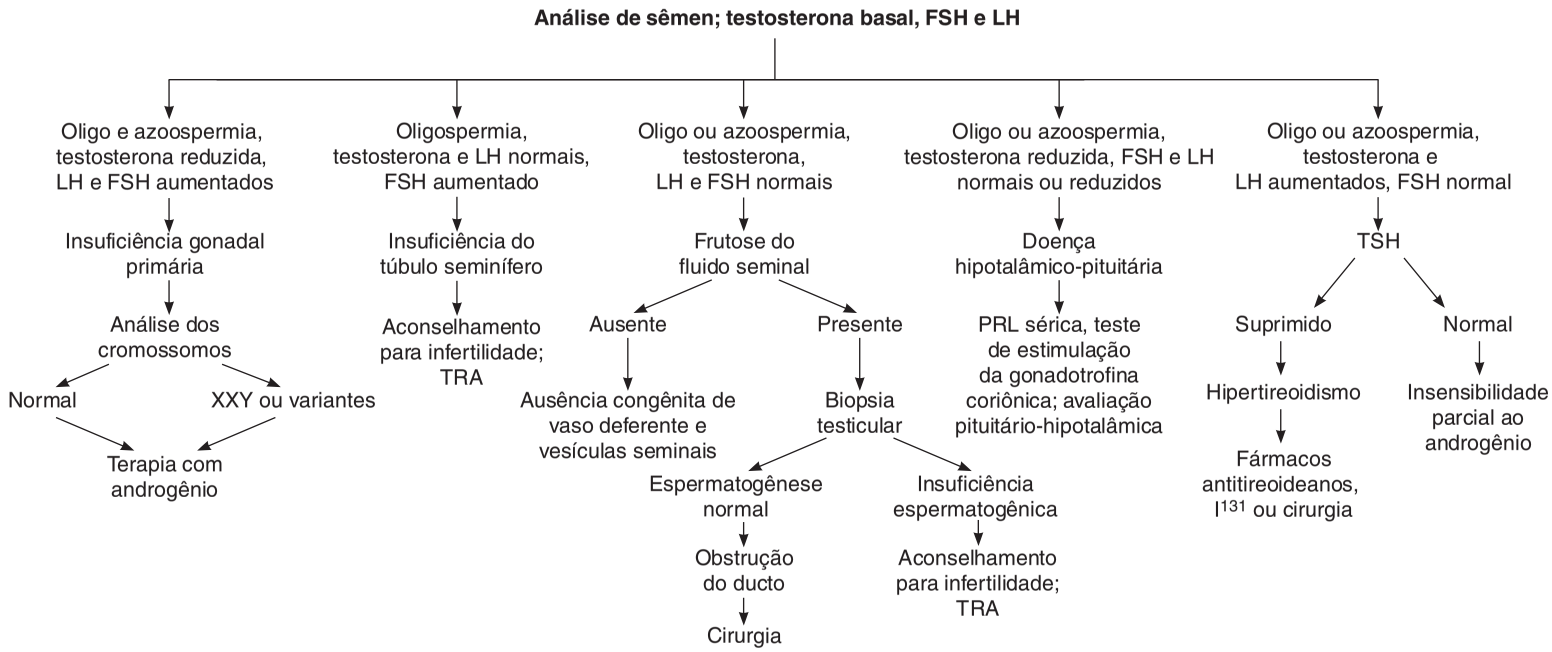



***Fig. 23.9*** Estratégia para o diagnóstico de infertilidade masculina. TRA, tecnologias reprodutoras assistidas; FSH, hormônio estimulador do folículo; LH, hormônio luteinizante; TSH, hormônio estimulador da tireóide; PRL, prolactina. (Reproduzido, com autorização, de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7ª ed., McGraw-Hill, 2004.)

***Quadro 23.6*** Análise do sêmen: valores e definições normais[1]

| Característica | Valor de referência |
|---|---|
| Volume do líquido ejaculado | > 2 mℓ |
| pH | 7,2 a 7,8 |
| Concentração dos espermatozóides | ≥ 20 milhões/mℓ |
| Contagem dos espermatozóides | ≥ 40 milhões/mℓ |
| Mobilidade dos espermatozóides | ≥ 50% com mobilidade normal |
| Morfologia dos espermatozóides | ≥ 30% com formas normais |
| **Termo** | **Definição** |
| Normospermia | Líquido ejaculatório normal (como definido pelos valores de referência acima) |
| Oligozoospermia | Concentração de espermatozóides < 20 milhões/mℓ |
| Astenozoospermia | < 50% de espermatozóides com progressão adiante ou < 25% com progressão rápida |
| Azoospermia | Ausência de espermatozóides no líquido ejaculatório |
| Aspermia | Ausência de líquido ejaculatório |

[1]Modificado, com autorização, da Organização Mundial de Saúde: valores de referência das características do sêmen. Em: *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction*, 4ª ed., Cambridge University Press, 1999.

ao espermatozóide levou à exploração do uso da ZP3 humana recombinante como substituta da própria zona nos testes de interação espermatozóide-zona.

A **ultra-sonografia transretal** de alta resolução pode ser utilizada para avaliar a displasia ou obstrução das vesículas seminais, a presença de escaras, cistos ou calcificações nos ductos ejaculatórios, e de calcificações na próstata. A **venografia** costuma ser útil para demonstrar o refluxo venoso testicular em um homem com suspeita de varicocele, no caso de o exame físico ser difícil, ou em um homem com suspeita de recorrência após reparo cirúrgico. Por fim, a **biopsia testicular** é útil para distinguir anomalias testiculares intrínsecas da obstrução do ducto em homens azoospérmicos (e algumas vezes oligospérmicos). A biopsia testicular pode recuperar alguns espermatozóides para a IICE em mais de 90% dos homens azoospérmicos. Entretanto, para que isso seja possível, pode ser necessária mais de uma biopsia testicular em homens com aplasia da célula germinativa e maturação interrompida. Em homens com menor grau de deficiência na produção de espermatozóides (p. ex., na SACS), a biopsia geralmente evidencia focos de espermatogênese.

## HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é um crescimento não-maligno do estroma da próstata e das glândulas epiteliais que causa um alargamento na glândula prostática. Crescendo lentamente durante décadas, a glândula poderá eventualmente alcançar até dez vezes o tamanho normal de uma próstata adulta nos casos graves. A hiperplasia benigna da próstata é um distúrbio comum relacionado com a idade. A maioria dos homens é assintomática, porém sinais e sintomas clínicos ocorrem em cerca de 33% dos homens com mais de 65 anos, e, a cada ano, mais de 400.000 homens nos EUA sofrem RTUP.

### Etiologia

A causa da hiperplasia benigna da próstata é desconhecida. Entretanto, o envelhecimento e fatores hormonais são claramente importantes. A relação do aumento do tamanho da próstata com a idade é evidente na necropsia, e o desenvolvimento de sintomas também está relacionado com a idade. Dados de estudos de necropsias mostram evidências patológicas de hiperplasia benigna da próstata em menos de 10% dos homens em torno de 30 anos, em 40% em torno de 50 anos, em mais de 70% em torno de 60 anos e em quase 90% dos homens em torno de 80 anos. Sintomas clínicos de obstrução da saída da bexiga são raramente encontrados em homens com menos de 40 anos, porém observados em cerca de 33% dos homens com mais de 65 anos e em até cerca de 75% dos homens com 80 anos. Os níveis prostáticos de androgênio, particularmente os níveis de DIT, desempenham um papel importante no desenvolvimento do distúrbio. Esses fatores serão discutidos em seguida.

### Patologia

A próstata normal é composta tanto de elementos estromáticos (músculo liso) quanto epiteliais (glandulares). Cada um desses elementos — isolado ou em associação — pode apresentar nódulos hiperplásicos e levar, por fim, aos sintomas de hiperplasia benigna da próstata. Em nível patológico, a glândula hiperplásica se apresenta aumentada, com uma consistência firme e emborrachada. Embora pequenos nódulos estejam normalmente presentes na glândula, a hiperplasia benigna da próstata aparece mais comumente nas zonas periuretral e de transição da glândula (Fig. 23.10). Com o avanço da idade, ocorre um aumento no tamanho total da zona de transição bem como no número — e mais tarde no tamanho — dos nódulos. A uretra fica comprimida e com uma aparência de ferida.

Em nível histológico, a hiperplasia benigna da próstata é um verdadeiro processo hiperplásico, já que estudos documentam um aumento no número de células da próstata. Os nódulos prostáticos são compostos tanto de glândulas hiperplásticas quanto de músculo estromático hiperplásico. A maior parte dos nódulos periuretrais é de caráter estromático, porém os nódulos da zona de transição são constituídos, na sua maioria, de tecido glandular. As glândulas se tornam maiores do que o normal, apresentando músculo estromático entre as glândulas proliferativas. Talvez até 40% da próstata hiperplástica sejam constituídos de músculo liso. A proliferação celular leva a um empacotamento de glândulas em uma determinada área. Ocorre um aumento na altura do epitélio de revestimento, o qual geralmente apresenta projeções papilares (Fig. 23.11). Também se observa alguma hipertrofia de células epiteliais isoladas.

Em homens com hiperplasia benigna da próstata, a bexiga apresenta tanto uma hipertrofia do músculo liso detrusor (parede da bexiga) quanto uma trabeculação associada a aumento da deposição de colágeno.

### Patogênese

Embora a causa real da hiperplasia benigna da próstata seja indefinida, são conhecidos vários fatores envolvidos na patogênese, tais como o crescimento da próstata relacionado com a idade, cápsula prostática, hormônios androgênios e seus receptores, músculo liso prostático e receptores adrenérgicos, interações do estroma e do epitélio com fatores de crescimento e respostas detrusoras.

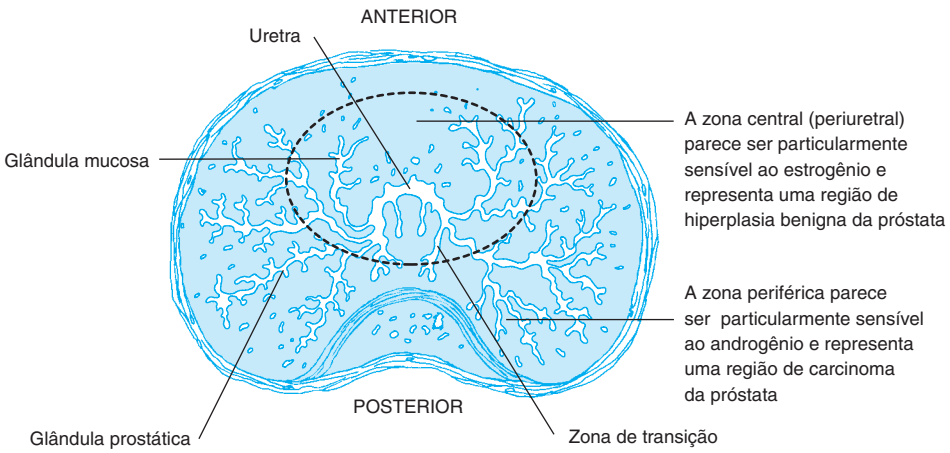



***Fig. 23.10*** **Estrutura da próstata.** (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. *Copyright* © The McGraw-Hill Companies, Inc., 1998.)

## A. Crescimento da Próstata Relacionado com a Idade

O tamanho da próstata nem sempre se correlaciona com o grau de obstrução. A quantidade de tecido periuretral e da zona de transição pode se relacionar mais ao grau de obstrução do que o tamanho total da próstata. Entretanto, a idéia de que os sintomas clínicos da hiperplasia benigna da próstata sejam decorrentes apenas de um aumento na resistência uretral relacionado com a massa é provavelmente muito simplista. Ao contrário, alguns dos seus sintomas podem ser causados por disfunção do detrusor induzida por obstrução e por alterações neurais na bexiga e na próstata.

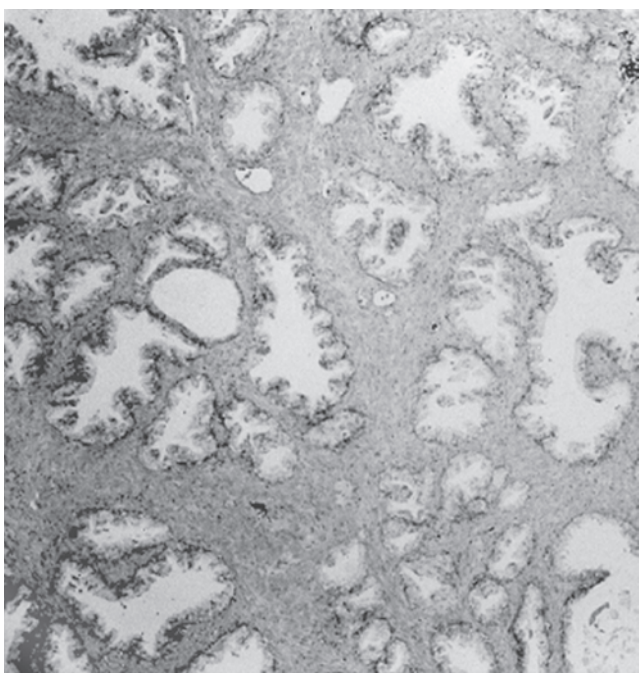


***Fig. 23.11*** **Hiperplasia benigna da próstata.** (Reproduzido, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3ª ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. *Copyright* © The McGraw-Hill Companies, Inc., 1998.)

## B. Cápsula Prostática

A presença de uma cápsula em torno da próstata parece desempenhar um papel no desenvolvimento de sintomas obstrutivos. Além do homem, o cachorro é o único animal conhecido que desenvolve hiperplasia benigna da próstata. Entretanto, a próstata canina não possui cápsula, e os cachorros não desenvolvem sintomas obstrutivos. Nos homens, a cápsula é provavelmente responsável pela "pressão" criada pelos tecidos periuretral e da zona de transição expandidos, a ser transmitida para a uretra, levando a um aumento na resistência uretral. A incisão cirúrgica da cápsula da próstata ou remoção da porção que está causando a obstrução, seja por ressecção transuretral, seja por prostatectomia aberta, são eficientes no alívio dos sintomas.

## C. Regulação Hormonal do Crescimento da Próstata

O desenvolvimento da hiperplasia benigna da próstata está relacionado com os androgênios testiculares bem como com o envelhecimento. Existem várias linhas de evidência para essa relação. Inicialmente, os homens castrados antes da puberdade ou que apresentam distúrbios de comprometimento da produção ou ação do androgênio não desenvolvem hiperplasia benigna da próstata. Em segundo lugar, a próstata, ao contrário de outros órgãos dependentes de androgênio, mantém a sua habilidade em responder aos androgênios por toda a vida. Os androgênios são necessários para que ocorram normalmente, na próstata, a proliferação e diferenciação celulares. Eles também podem inibir ativamente a renovação e morte celulares. Por fim, a privação de androgênio em diversos níveis do eixo hipotalâmico-pituitário-testicular pode reduzir o tamanho da próstata e melhorar os sintomas obstrutivos (Quadro 23.7).

Embora os hormônios androgênicos sejam claramente necessários para o desenvolvimento da hiperplasia benigna da próstata, a testosterona não é o principal androgênio da próstata. Ao contrário, 80 a 90% da testosterona prostática são convertidos no metabólito mais ativo DIT pela enzima 5α-redutase. Dois subtipos da 5α-redutase (tipos 1 e 2) foram descritos. Ambas as isoenzimas, dos tipos 1 e 2, são encontradas na pele e no fígado, porém apenas a isoenzima do tipo 2 é encontrada no trato urogenital do feto e do adulto, incluindo tanto as

***Quadro 23.7*** Mecanismos e efeitos colaterais do tratamento antiandrogênico para a hiperplasia benigna da próstata[1]

| Agente | Mecanismo | Efeitos colaterais[2] |
|---|---|---|
| **Ablação de androgênio** | | |
| Agonistas do HLGn (p. ex., nafarelina, leuprolida, buserelina, goserelina) | Inibe a secreção de LH pela pituitária, diminui a T e DIT. Reduz o volume da próstata em cerca de 35% | Ondas de calor, perda da libido, impotência, ginecomastia |
| **Antiandrogênicos verdadeiros** | | |
| (p. ex., flutamida, bicalutamida) | Inibição do receptor de androgênio | Ginecomastia ou sensibilidade do mamilo, incidência de impotência não-significativa |
| **Inibidores da 5α-redutase** | | |
| (p. ex., finasterida, dutasterida) | Diminui a DIT, não altera a T ou LH. Reduz o volume da próstata em cerca de 20% | Impotência incidente em 3 a 4% e diminuição da libido |
| **Mecanismo de ação misto** | | |
| Progestinas (p. ex., acetato de megestrol, caproato de hidroxiprogesterona, medrogestona) | Inibe a secreção de LH pela pituitária, diminui a T e DIT, inibição do receptor de androgênio | Perda da libido, impotência, intolerância ao calor |
| Acetato de ciproterona | Inibição do receptor de androgênio, inibe a secreção de LH pela pituitária, reduções variáveis na T e DIT | Perda da libido, impotência (variável) |

HLGn, hormônio de liberação da gonadotrofina; LH, hormônio luteinizante; DIT, diidrotestosterona.
[1]Modificado e reproduzido, com autorização, de McConnell JD: Benign prostatic hyperplasia: Hormonal treatment. Urol Clin North Am 1995;22:387.
[2]Excetuando as reações GI, hematológicas e do SNC.

células epiteliais basais quanto as células estromáticas da próstata. Duas drogas inibidoras da 5α-redutase são utilizadas clinicamente: a finasterida inibe apenas a isoenzima do tipo 2, e a dutasterida inibe ambas as isoenzimas, dos tipos 1 e 2 (ver adiante). Na próstata, parece que a síntese de DIT depende amplamente da enzima do tipo 2 e que, uma vez sintetizada, a DIT atua de forma parácrina nas células epiteliais dependentes de androgênio. O núcleo dessas células contém grandes quantidades de receptores de androgênio (Fig. 23.12). Os níveis de DIT são os mesmos nas glândulas hiperplásticas e normais. Entretanto, os níveis prostáticos de DIT permanecem altos com o envelhecimento, embora os níveis periféricos de testosterona diminuam. Essas reduções nos níveis plasmáticos de androgênio são posteriormente amplificadas por um aumento no nível plasmático de GLHS relacionado com a idade, levando a reduções relativamente maiores nos níveis de testosterona livre, quando comparados aos seus níveis totais.

A supressão de androgênios leva à redução no tamanho da próstata e alívio dos sintomas de obstrução da saída da bexiga. Os antiandrogênios verdadeiros, que bloqueiam a ação da testosterona e da DIT na próstata, devem ser distinguidos dos agentes que impedem a produção de androgênio (Quadro 23.7). Os agonistas do HLGn atuam reduzindo o número de receptores de HLGn na pituitária, produzindo um aumento transitório e subseqüente redução duradoura nas concentrações de LH. Uma variedade de estratégias de tratamento com antiandrogênios tem sido utilizada clinicamente, incluindo os agonistas do HLGn (nafarelina, leuprolida, buserelina), inibidores dos receptores de androgênios (acetato de ciproterona, flutamida), progestogênios e inibidores da 5α-redutase (finasterida, dutasterida) (Fig. 23.13). A maior parte desses agentes está associada a efeitos adversos intoleráveis, tais como disfunção erétil, rubor e perda da libido. Entretanto, os inibidores da 5α-redutase, finasterida e dutasterida, suprimem os níveis de DIT prostáticos e plasmáticos em aproximadamente 65 a 95%. Foi mostrado que o tratamento com esses agentes leva a diminuições significativas no tamanho da próstata como um todo e no tamanho da zona periuretral. Os inibidores da 5α-redutase devem ser administrados por pelo menos 6 a 12 meses para apresentarem efeitos benéficos, e, em seguida, devem ser mantidos indefinidamente. Tanto os agonistas do HLGn quanto os inibidores da

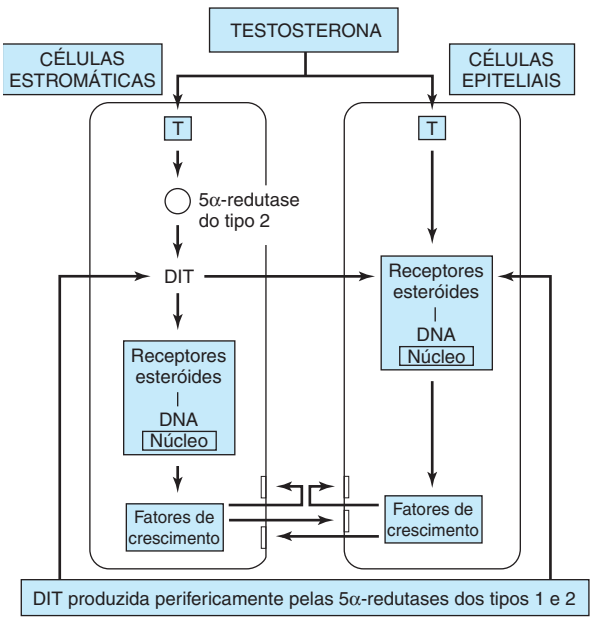



***Fig. 23.12*** Mecanismo de ação do androgênio nas células estromáticas e epiteliais da próstata. Após a difusão da testosterona (T) na célula, ela pode interagir diretamente com os receptores androgênicos (esteróides) ligados à região promotora dos genes relacionados com o androgênio. Na célula estromática, a maior parte da T é convertida em diidrotestosterona (DIT), que age de forma autócrina na célula estromática e de forma parácrina após se difundir para o interior das células epiteliais adjacentes. A DIT produzida perifericamente na pele e no fígado também pode se difundir para o interior da próstata e atuar de forma endócrina.

5α-redutase mostram eficácia na melhora dos sintomas e nas taxas de fluxo urinário em pacientes com hiperplasia benigna da próstata, particularmente em homens com próstatas aumentadas (> 40 g). Os inibidores da 5α-redutase são menos eficientes do que os agonistas do HLGn na redução do tamanho da próstata, porém causam menos efeitos colaterais.

Os níveis de receptores de androgênio permanecem altos com o envelhecimento, mantendo, portanto, o mecanismo de crescimento celular dependente de androgênio. São observados níveis nucleares mais elevados de receptores de androgênio no tecido prostático de homens com hiperplasia benigna da próstata, quando comparados aos do tecido dos controles normais. A regulação da expressão dos receptores de androgênio na hiperplasia benigna da próstata está sendo atualmente estudada em nível de transcrição.

Por fim, os androgênios não são os únicos hormônios importantes que contribuem para o desenvolvimento da hiperplasia benigna da próstata. Os estrogênios parecem estar envolvidos na indução do receptor de androgênio. Os níveis séricos de estrogênio aumentam nos homens com a idade, absoluta ou relativamente aos níveis de testosterona. Por isso, as elevações do estrogênio relacionadas com a idade podem aumentar a expressão dos receptores de androgênio na próstata, levando a maior crescimento celular (ou a menor morte celular). Os níveis intraprostáticos de estrogênio se encontram elevados em homens com hiperplasia benigna da próstata. Os pacientes com hiperplasia benigna da próstata que apresentam volumes de próstata maiores tendem a apresentar níveis plasmáticos mais elevados de estradiol. Estudos com amostras de tecido prostático registraram um acúmulo de DIT, estradiol e estrona, correlacionado com a idade do paciente. Os resultados mostram significativo aumento na proporção estrogênio-androgênio com o aumento da idade, particularmente no estroma do tecido prostático.

Investigações sugerem um papel para o estradiol em particular, demonstrando seus poderosos efeitos célula-específicos não-transcricionais sobre a próstata humana. O estradiol, atuando em conjunto com o GLHS, é responsável por um aumento de oito vezes no cAMP intracelular do tecido hiperplástico da próstata. Esse aumento no cAMP não ocorre com estrogênios, como o dietilestilbestrol, que não se liga ao GLHS nem é bloqueado pelo antiestrogênio tamoxifeno. Ambos os achados sugerem que o receptor de estrogênio clássico não está envolvido. Por outro lado, a DIT, que bloqueia a ligação do estradiol ao GLHS, anula completamente o efeito do estradiol sobre o cAMP. Por fim, o sistema de segundo mensageiro respondedor ao GLHS e estradiol foi inicialmente localizado nas células estromáticas da próstata e não nas células epiteliais.

Por isso, os estrogênios podem ser relacionados com o aparecimento da hiperplasia benigna da próstata e representar importante papel de suporte na sua manutenção. Os inibidores da aromatase, como o atamestano, podem levar a importantes reduções tanto nos níveis séricos quanto nas concentrações intraprostáticas de estrogênios, incluindo o estradiol e a estrona. Entretanto, até hoje os ensaios clínicos para a hiperplasia benigna da próstata com inibidores da aromatase foram desencorajadores.

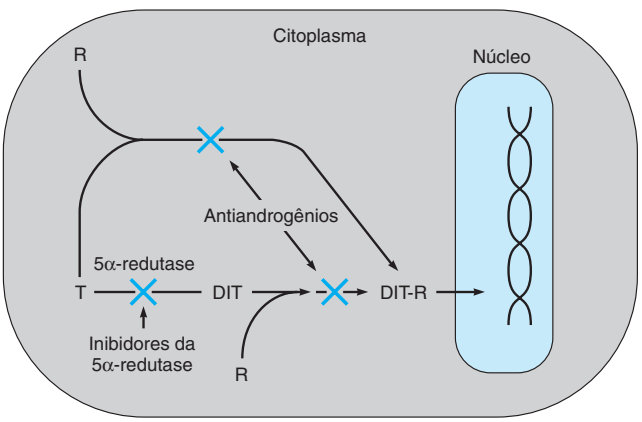



***Fig. 23.13*** Local de ação dos antiandrogênios e inibidores da 5α-redutase. X, local do bloqueio. (Adaptado, com autorização, de Oesterling JE: Endocrine therapies for symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology 1994;3[2 suppl]:7.)

## D. Fatores de Crescimento

Evidências sugerem que o crescimento da próstata está sob o controle direto de fatores de crescimento específicos e é apenas indiretamente modulado pelos androgênios. De acordo com essa evidência, os fatores de crescimento tanto da família do fator de crescimento do fibroblasto (FGF) quanto da "superfamília" do fator de crescimento transformador (TGF) atuam em conjunto para regular o crescimento. Esses fatores de crescimento são polipeptídios que modulam a proliferação celular. A família do FGF estimula a divisão e o crescimento celulares: o fator de crescimento básico do fibroblasto (FGFb) estimula tanto o crescimento do estroma quanto o dos vasos sanguíneos (angiogênese), e o fator de crescimento 7 do fibroblasto (FGF7, também conhecido como fator de crescimento do ceratinócito [KGF]) estimula o crescimento das células epiteliais. Por outro lado, membros da família do fator de crescimento transformador β (TGF-β) inibem a divisão celular. O TGF-$\beta_1$ primariamente inibe o crescimento do estroma, e o TGF-$\beta_2$, o crescimento das células epiteliais. Na próstata normal, a taxa de morte celular está equilibrada com a taxa de produção celular. Acredita-se na hipótese de que exista um equilíbrio no estroma entre os efeitos estimuladores do FGFb e os efeitos inibidores do TGF-$\beta_1$ bem como nas glândulas epiteliais, entre a estimulação pelo FGF7 e a inibição pelo TGF-$\beta_2$. Na hiperplasia benigna da próstata, quando predomina um excesso de crescimento do estroma, o FGFb é produzido em maior quantidade do que seu regulador TGF-$\beta_1$; quando ocorre um excesso de crescimento das glândulas epiteliais, observa-se maior produção de FGF7 em relação ao TGF-$\beta_2$.

Outros fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico e os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-I e IGF-II), também são conhecidos como estimuladores do crescimento do tecido prostático. O eixo IGF é implicado na patogênese da hiperplasia benigna da próstata através da ação parácrina de IGF e proteínas que se ligam a IGF (IGFBP). Existe a hipótese de que a DIT pode aumentar a atividade de IGF-II, principalmente na região periuretral que induz à proliferação benigna tanto das células epiteliais quanto estromáticas, característica da hiperplasia benigna da próstata. Também se acredita que, nas células estromáticas da próstata normal, o TGF-$\beta_1$ exerça seus efeitos antiproliferativos através da estimulação da produção de IGFBP-3, que atua como fator inibidor do crescimento celular, seja indiretamente pela inibição de IGF, seja diretamente através da interação com células. Em culturas de células do tecido hiperplástico da próstata, as células estromáticas apresentam resposta reduzida da IGFBP-3 ao TGF-$\beta_1$ e mostram diminuição na inibição do crescimento

induzida por TGF-$\beta_1$, quando comparadas às células estromáticas da próstata normal. Os fatores de crescimento, sem dúvida, também desempenham um papel no desenvolvimento da hipertrofia da bexiga em resposta à obstrução do fluxo de saída (ver mais adiante). Sabe-se que o TGF-β estimula a síntese do colágeno e a sua deposição na bexiga.

O uso dos fatores de crescimento peptídicos como alvo oferece um meio potencial para a regulação do aumento da próstata e o alívio dos sintomas associados à hiperplasia benigna da próstata. Ensaios clínicos preliminares com antagonistas dos fatores de crescimento têm levado a melhoras significativas dos sintomas urinários, taxas de fluxo máximas e volumes residuais.

## E. Músculo Liso e Receptores Adrenérgicos da Próstata

O músculo liso da próstata representa uma proporção significativa da glândula. A elasticidade da uretra e o grau de obstrução de saída da bexiga são indubitavelmente influenciados pelo conteúdo relativo de músculo liso na próstata em pacientes com hiperplasia benigna da próstata. Sem dúvida, ambos os tônus do músculo liso prostático, de repouso e dinâmico, desempenham um papel importante na fisiopatologia da hiperplasia benigna da próstata. As células do músculo liso da próstata — no colo da bexiga e na cápsula prostática — são ricas em receptores α-adrenérgicos. A contração da próstata e do colo da bexiga é mediada pelos receptores $\alpha_1$-adrenérgicos. A estimulação desses receptores leva a um aumento dinâmico da resistência uretral da próstata. O bloqueio do receptor $\alpha_1$-adrenérgico diminui claramente essa resposta e leva à melhora dos sintomas, taxas de fluxo urinário e volume de urina residual em pacientes com hiperplasia benigna da próstata, em 2 a 4 semanas após o início da terapia. Os $\alpha_1$-bloqueadores seletivos prazosina, terazosina, doxazosina e alfuzosina têm sido extensamente estudados e considerados eficazes (Quadro 23.8). Como as células do músculo liso da bexiga não possuem um número significativo de receptores $\alpha_1$, a terapia alfabloqueadora pode diminuir seletivamente a resistência uretral sem afetar a contratilidade do músculo liso detrusor.

Estudos sugerem que os receptores $\alpha_1$ envolvidos na contração do músculo liso da próstata parecem ser os receptores $\alpha_{1a}$ (anteriormente chamados de receptores $\alpha_{1c}$). Estudos clínicos têm estabelecido a eficácia do antagonista seletivo do subtipo $\alpha_{1a}$, a tansulosina.

A expressão gênica da proteína contrátil das células do músculo liso do estroma é significativamente alterada após o bloqueio alfa. Esse fato sugere que os agentes alfabloqueadores podem atuar não apenas através do simples relaxamento do tônus muscular como também afetando a expressão fenotípica das proteínas contráteis nas células do músculo liso da próstata.

Os alfabloqueadores também podem agir alterando o equilíbrio entre o crescimento e a morte celular na próstata. Alguns investigadores formulam a hipótese de que a hiperplasia benigna da próstata resulta de diminuição na apoptose (morte celular programada), permitindo que um maior número de células se acumule na próstata, causando, assim, o seu aumento. Os alfabloqueadores doxazosina e terazosina são considerados indutores de apoptose no estroma da próstata.

***Quadro 23.8*** Bloqueio do receptor alfa na hiperplasia benigna da próstata

| Agente | Local e mecanismo de ação | Efeitos colaterais |
|---|---|---|
| Fenoxibenzamia | Bloqueios $\alpha_1$ e $\alpha_2$ pré e pós-sináptico | Hipotensão |
| Prazosina<br>Terazosina<br>Doxazosina<br>Alfuzosina | Bloqueio $\alpha_1$ pós-sináptico | Hipotensão (especialmente hipotensão postural que leva à síncope) |
| Tansulosina | $\alpha_{1a}$ pós-sináptico | |

## F. Possíveis Mecanismos de Obstrução da Saída da Bexiga

Existem várias maneiras pelas quais a hiperplasia benigna da próstata pode causar obstrução no colo da bexiga. O lobo mediano saliente pode simplesmente agir como uma valva, pode ocorrer uma restrição por causa de uma cápsula não-elástica, uma obstrução estática pode resultar da próstata aumentada em torno da uretra prostática e pode ocorrer uma obstrução dinâmica relacionada com a contração do músculo liso da próstata. Na verdade, dados clínicos sustentam um papel para cada um desses fatores propostos. Por exemplo, a RTUP geralmente alivia os sintomas de obstrução assim como a simples incisão cirúrgica da cápsula prostática. Medicamentos que diminuam o tamanho da próstata ou relaxem o músculo liso também aliviam a obstrução da saída da bexiga e aumentam as taxas de fluxo urinário.

Várias terapias térmicas têm sido investigadas como procedimentos cirúrgicos menos invasivos do que a RTUP para a hiperplasia benigna da próstata, como a microonda transuretral, a US focalizada de alta intensidade, terapias térmicas intersticiais com raios *laser* e a ablação transuretral com agulha (ATUA) da próstata. Esses procedimentos utilizam diferentes formas de energia, como a microonda, US, *laser* e radiofreqüência, para produzir a lesão térmica. Não se sabe se tais procedimentos atuam pela redução anatômica ou desbaste da próstata alargada, causando obstrução ou pela alteração fisiológica da função de eliminação. Em estudos patológicos da ATUA, por exemplo, a necrose coagulativa se transforma gradualmente em cicatriz fibrosa retrátil. Esse fato pode levar a uma diminuição no volume da área tratada mesmo sem uma redução significativa do volume prostático. De outra forma, um dano térmico grave às fibras nervosas intraprostáticas pode reduzir o componente dinâmico da obstrução de saída da bexiga pela desnervação dos α-receptores ou nervos sensoriais.

## G. Reação da Bexiga à Obstrução

Muitos dos sintomas clínicos da hiperplasia benigna da próstata estão relacionados com alterações no funcionamento da bexiga induzidas pela obstrução, e não com a obstrução da saída do fluxo *per se*. Por isso, cerca de 33% dos homens continuam a apresentar problemas significativos de eliminação mesmo após o alívio cirúrgico da obstrução. As alterações no funcionamento da bexiga induzidas pela obstrução são de dois tipos básicos. Primeiramente, existem alterações que levam à **hiper-atividade do detrusor (instabilidade)** e que se manifestam clinicamente pela freqüência e urgência. Em segundo lugar, há alterações que provocam a **contratilidade diminuída do detrusor**, manifestando-se clinicamente pelos sintomas de força reduzida da corrente urinária, hesitação, intermitência,

urina residual aumentada e, na minoria dos casos, **insuficiência do detrusor**.

A reação da bexiga à obstrução é amplamente adaptativa (Fig. 23.14). A reação inicial é o desenvolvimento de hipertrofia do músculo liso detrusor. Existe a hipótese de que esse aumento na massa muscular, embora seja uma resposta adaptativa à pressão intravesical aumentada e mantenha o fluxo de saída urinário, esteja associado a significativas alterações intra e extracelulares nas células do músculo liso, que predispõem à instabilidade do detrusor. Em modelos animais de laboratório, a obstrução não-resolvida leva a aumentos significativos na matriz extracelular do detrusor (colágeno).

Além das alterações induzidas pela obstrução nas células do músculo liso e na matriz extracelular da bexiga, existem crescentes evidências de que a obstrução crônica em pacientes com hiperplasia benigna da próstata não-tratada pode alterar reações neurais bem como ocasionalmente predispor à insuficiência do detrusor.

Terapias tradicionais associadas à obstrução da bexiga têm sido direcionadas para o alívio da resistência do seu fluxo de saída. Novos tratamentos da instabilidade obstrutiva do detrusor são sugeridos através do uso de fármacos automaticamente ativos (como os antagonistas $\alpha_1$) e agentes que estabilizam as membranas das células musculares (tais como os anticolinérgicos).

Os efeitos da obstrução crônica da bexiga ainda não são bem compreendidos. Estudos futuros devem examinar a importância das alterações na densidade, afinidade e distribuição dos receptores, bem como na liberação e degradação dos agonistas que ocorrem durante a obstrução crônica, além das alterações ultra-estruturais e fisiológicas que ocorrem com o alívio da obstrução.

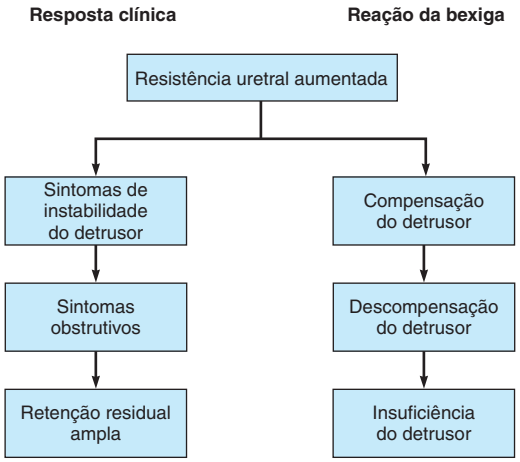



***Fig. 23.14*** Esquema da história natural da hiperplasia benigna da próstata. (Adaptado, com autorização, de McConnell JD: The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. J Androl 1991;11:356.)

## Manifestações clínicas

### A. Sinais e Sintomas

A obstrução à saída do fluxo urinário e a disfunção da bexiga são responsáveis pela maioria dos sinais e sintomas da hiperplasia benigna da próstata. O alargamento prostático pode levar à retenção urinária aguda ou crônica. Na **retenção urinária aguda**, ocorre uma dilatação dolorosa da bexiga com incapacidade de eliminação. A retenção urinária aguda é geralmente precipitada pelo inchamento da próstata causado pelo infarto de um nódulo ou por determinadas medicações. Na **retenção urinária crônica**, ocorrem ambos os sintomas de eliminação, obstrutivos e irritativos.

Existem dois tipos de sintomas: irritativos, relacionados com o enchimento da bexiga, e obstrutivos, relacionados com o esvaziamento da bexiga. Os **sintomas irritativos** ocorrem como uma conseqüência da hipertrofia e disfunção da bexiga, e são freqüência urinária, noctúria e urgência. O paciente geralmente se queixa de dificuldade em começar a urinar e de fluxo diminuído, causando redução do calibre e força da corrente urinária. Os **sintomas obstrutivos** resultam da distorção e estreitamento do colo da bexiga e da uretra prostática, levando ao esvaziamento incompleto da bexiga. Os sintomas obstrutivos são dificuldade de começar a urinar, diminuição do calibre e força da corrente urinária, intermitência da corrente urinária, hesitação urinária e gotejamento.

Para avaliar objetivamente a gravidade e complexidade dos sintomas da hiperplasia benigna da próstata, foi desenvolvido um índice de sintomas pela Associação Americana de Urologia. O questionário auto-administrado avalia os sintomas do paciente, como o esvaziamento, a freqüência, a intermitência, a urgência e a noctúria da bexiga, além da qualidade de vida. O índice de sintomas é avaliado, sendo considerado confiável na repetição do teste e discriminação entre os pacientes afetados e os controles. Em ensaios clínicos, têm-se encontrado boas correlações entre os sintomas urinários e o resultado total, e o instrumento se mostrou útil para descrever as alterações nos sintomas ao longo do tempo e após tratamento.

As complicações da dilatação crônica da bexiga são a hipertrofia da musculatura de sua parede e o desenvolvimento de divertículos, infecção do trato urinário pela urina da bexiga estagnada, hematúria, particularmente com infarto de um nódulo prostático e insuficiência renal crônica e azotemia, por hidroureter bilateral e hidronefrose.

O exame retal digital pode revelar alargamento focal ou difuso da próstata. Entretanto, o tamanho da próstata estimado por exame retal digital não se correlaciona adequadamente com os sinais e sintomas da hiperplasia benigna da próstata nem com a necessidade de tratamento. O exame do abdome inferior pode revelar uma bexiga distendida, compatível com retenção urinária, que pode ocorrer silenciosamente na ausência de sintomas graves.

### B. Testes Laboratoriais e Avaliação

Os testes laboratoriais realizados para avaliar os pacientes com hiperplasia benigna da próstata são o nitrogênio da uréia sanguínea e a creatinina sérica, para excluir insuficiência renal e urinálise, bem como a cultura de urina, para excluir infecções do trato urinário. A pielografia intravenosa (PIV), ou US, geralmente não é feita em pacientes com achados normais em tais testes laboratoriais simples. Em vez disso, costuma ser reservada aos pacientes com hematúria ou suspeita de hidronefrose. Quando uma PIV, ou US, é realizada em homens com hiperplasia benigna da próstata, evidencia tipicamente elevação da base da bexiga pela próstata aumentada, trabeculação, espessamento e divertículos na parede da bexiga, elevação dos ureteres e esvaziamento deficiente da bexiga. Raramente, a PIV ou US acusam hidronefrose. A técnica mais útil para avaliar a magnitude da hiperplasia benigna da próstata consiste na avaliação urodinâmica com urofluximetria e cistometria. Nesses testes, o paciente urina, e são feitas várias avaliações. Na urofluximetria,

a taxa máxima de fluxo urinário é registrada. Se o pico da taxa de fluxo for inferior a 10 mℓ/seg, o paciente será considerado portador de obstrução significativa da saída da bexiga. Entretanto, o paciente deve urinar pelo menos 150 mℓ para que a avaliação seja considerada confiável. Estudos de pressão-fluxo são registros simultâneos da pressão da bexiga urinária e das taxas de fluxo urinário que fornecem informações sobre a resistência uretral. Esses estudos de pressão-fluxo podem ajudar a identificar os pacientes que têm menor probabilidade de se beneficiar com a cirurgia prostática, fornecendo informações sobre o funcionamento do detrusor. A cistouretroscopia é geralmente reservada aos pacientes que apresentam hematúria não-esclarecida após PIV ou US, ou para o exame pré-operatório de pacientes que necessitam de RTUP. Os questionários de sintomas validados, a estimativa do volume da próstata e a determinação do antígeno sérico específico da próstata podem ajudar a prever a progressão da hiperplasia benigna da próstata. Novas técnicas de ultra-sonografia também são promissoras.



## AUTO-AVALIAÇÃO

**13.** *Qual é o principal androgênio que controla o tamanho da próstata?*

**14.** *Quais são algumas das diferentes formas pela quais os androgênios podem ser suprimidos, para diminuir o tamanho da próstata e obter pelo menos um alívio temporário dos sintomas obstrutivos?*

**15.** *Quais são os efeitos do tratamento com antiestrogênios em homens com hiperplasia benigna da próstata?*

**16.** *Qual é o papel dos receptores $\alpha_1$-adrenérgicos na hiperplasia benigna da próstata?*

**17.** *Quais são algumas das alterações que ocorrem na bexiga dos pacientes com hiperplasia benigna da próstata?*

**18.** *Quais são alguns sinais e sintomas da hiperplasia benigna da próstata?*

**19.** *Como é feito o diagnóstico da hiperplasia benigna da próstata?*



## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 85

*Um casal se apresenta a um clínico geral com queixa de infertilidade. Eles vêm tentando engravidar há aproximadamente 1 ano. Durante esse período, tiveram relações sexuais aproximadamente três ou quatro vezes por semana sem o uso de preservativos. Esse é o segundo casamento da mulher. Ela tem um filho normal de 3 anos do seu casamento anterior. O homem nunca teve o conhecimento de um filho seu. Ele nega disfunção sexual; teve infecção por gonorréia e clamídia por volta dos 20 anos com um episódio de prostatite, para o qual foi tratado. Fora isso, a sua história médica é comum. Ele não toma medicamentos; diz que não fuma, nem usa drogas, e que bebe apenas raramente. No exame físico, seus testículos medem aproximadamente 4,5 × 3 × 2,5 cm. Os epidídimos aparecem bilateralmente irregulares à palpação. Não foram observadas varicoceles ou hérnias. O ducto deferente está presente e sem anormalidades. A próstata apresenta tamanho normal e sem zonas moles ou sensíveis. O pênis não apresenta fibrose nem angulação. O meato uretral está apropriadamente situado.*

Questões:

**A.** *Quais são as categorias da infertilidade masculina? Cite as principais causas de cada categoria.*

**B.** *Qual é a sua suspeita para a causa provável da infertilidade nesse paciente? Por quê?*

**C.** *Dado o provável diagnóstico, o que você esperaria encontrar na análise do sêmen? Por quê? Que níveis séricos de testosterona, LH e FSH você esperaria? Por quê?*

**D.** *Que outros testes podem ajudar na confirmação do diagnóstico?*

### CASO 86

*Um homem de 68 anos de idade se apresentou ao médico com queixa de freqüência urinária. Afirma que vem observando urgência e freqüência aumentada há aproximadamente 1 ano, porém seus sintomas vêm se tornando progressivamente piores. Comenta que costuma sentir a impressão de ter de urinar "todo o tempo", como se não tivesse esvaziado a bexiga completamente. Precisa se levantar para urinar três ou quatro vezes por noite. Além disso, no último mês, apresentou algumas vezes gotejamento após a eliminação. Nega a existência de febre, perda de peso ou dor óssea. Sua história médica é notável apenas pela hipertensão. Seus medicamentos consistem em atenolol e ácido acetilsalicílico. A história familiar é negativa para malignidade.*

*No exame físico, parece saudável. Seus sinais vitais são notáveis pela pressão sanguínea de 154/92 mmHg. A próstata se apresenta difusamente aumentada sem nódulo focal ou áreas moles. A suspeita é de hiperplasia benigna da próstata.*

Questões

**A.** *Como você faria o diagnóstico de hiperplasia benigna da próstata?*

**B.** *Que fatores são considerados responsáveis pela patogênese desse distúrbio?*

**C.** *Como você classificaria os sintomas desse paciente? Qual é o mecanismo pelo qual a hiperplasia benigna da próstata causa tais sintomas?*

## BIBLIOGRAFIA

### *Geral*

Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology,* 3rd ed. Appleton & Lange, 1998.

Ganong WF: *Review of Medical Physiology,* 22nd ed. McGraw-Hill, 2005.

Greenspan FS, Gardner DG: *Basic and Clinical Endocrinology,* 7th ed. McGraw-Hill, 2004.

Lee DK, Chang C: Endocrine mechanisms of disease: Expression and degradation of androgen receptor: Mechanism and clinical implication. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4043.

Turek PD: Male infertility. In: *Smith's General Urology,* 16th ed. Tanagho EA, McAninch JW (editors). McGraw-Hill, 2003.

### *Infertilidade masculina*

Antonelli A *et al*: Chromosomal alterations and male infertility. J Endocrinol Invest 2000;23:677.

Beranova M *et al*: Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metabol 2001;86:1580.

Brugh VM III, Lipshultz LI: Male factor infertility: Evaluation and management. Med Clin North Am 2004;88:367.

Ford WC: Biological mechanisms of male infertility. Lancet 2001;357:1223.

Iammarrone E *et al*: Male infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17:211.

Jarow JP: Endocrine causes of male infertility. Urol Clin North Am 2003; 30:83.

Kolettis PN: Evaluation of the subfertile man. Am Fam Physician 2003; 67:2165.

Krausz C *et al*: The Y chromosome and male fertility and infertility. Int J Androl 2003;26:70.

Nudell DM *et al*: Common medications and drugs: How they affect male fertility. Urol Clin North Am 2002;29:965.

Quinzii C, Castellani C: The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. J Endocrinol Invest 2000;23:684.

### *Hiperplasia benigna da próstata*

Cohen P *et al*: Transforming growth factor-beta induces growth inhibition and IGF-binding protein-3 production in prostatic stromal cells: Abnormalities in cells cultured from benign prostatic hyperplasia tissues. J Endocrinol 2000;164:215.

Djavan B *et al*: The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. Drugs Today (Barc) 2002;38:867.

Eaton CL: Aetiology and pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol 2003;13:7.

Foster CS: Pathology of benign prostatic hyperplasia. Prostate 2000;9 (suppl):4.

Lam JS *et al*: Changing aspects in the evaluation and treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. Med Clin North Am 2004;88:281.

Lepor H: The pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the ageing male population. Br J Urol 1998;81(suppl 1):29.

Lin VK *et al*: Alpha-blockade downregulates myosin heavy chain gene expression in human benign prostatic hyperplasia. Urology 2001;57:170.

Roehrborn CG, Schwinn DA: Alpha$_1$-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. J Urol 2004;171:1029.

Thorpe A, Neal D: Benign prostatic hyperplasia. Lancet 2003;361:1359.

# Doenças reumáticas inflamatórias

# 24

*Allan C. Gelber, MD, MPH, PhD e Antony Rosen, MB, ChB, BSc*

Embora as doenças reumáticas inflamatórias sejam altamente variáveis em sua expressão fenotípica, têm em comum a presença de inflamação e conseqüente lesão dos tecidos conjuntivos. Entre essas moléstias, as feições clínicas e patológicas específicas de cada distúrbio refletem os estímulos que iniciam e propagam a respectiva resposta inflamatória, os tecidos-alvo em particular e os mecanismos predominantes efetores da inflamação. Embora o espectro das doenças reumáticas inflamatórias seja amplo, alguns princípios gerais fornecem um arcabouço dentro do qual se pode discutir a fisiopatologia de todas elas.

## VISÃO GERAL DAS DOENÇAS REUMÁTICAS INFLAMATÓRIAS

As doenças têm uma cinética nítida: início, propagação e crises.

### Doenças agudas

A força iniciadora das doenças agudas (p. ex., gota, vasculite por complexos imunes) freqüentemente é exógena e claramente reconhecível (p. ex., depósito de cristais ou infecção cutânea por estreptococos). A doença é autolimitada devido ao sucesso da resposta inflamatória na remoção do estímulo agressor iniciante (p. ex., cristais na gota; antígenos bacterianos na vasculite por complexos imunes; Fig. 24.1). As crises podem ocorrer na reexposição ao estímulo iniciador.

### Doenças crônicas

A força iniciadora nas doenças crônicas (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico [LES], artrite reumatóide) freqüentemente é remota e não mais reconhecível quando o fenótipo característico da enfermidade se torna completamente estabelecido, e o diagnóstico é claro. A propagação da doença ocorre tipicamente como resultado de resposta auto-imune, induzindo a um ciclo auto-amplificante de lesão. As condições que levam ao início das doenças auto-imunes crônicas ocorrem raramente — porém, uma vez estabelecida a enfermidade, as crises são freqüentes. Essa circunstância reflete, provavelmente, a capacidade abundante do sistema imunológico de "recordar" antígenos previamente encontrados e de responder a eles com maior vigor quando há um reencontro mesmo em concentrações mais baixas (Fig. 24.1).

Tecidos diferentes são afetados nas diversas doenças (p. ex., articulações sinoviais específicas na gota e artrite reumatóide; pele, articulações, rim, superfícies serosas, sistema nervoso e linhagens celulares sanguíneas no LES).

O recrutamento e ativação de subgrupos específicos de células inflamatórias e imunes são determinantes essenciais dos aspectos patológicos. Com respeito a isso, deve-se enfatizar o papel da ativação do endotélio dos vasos sanguíneos regionais pelas citocinas pró-inflamação (p. ex., fator de necrose tumoral [FNT]-α, interleucina [IL]-1). Várias citocinas induzem à expressão sobre as células endoteliais de ligantes para receptores que promovem a aderência de células inflamatórias (integrinas e selectinas) e permitem a neutrófilos e monócitos aderir à parede vascular na área inflamada bem como migrar para dentro dos tecidos subjacentes. Os aspectos patológicos dos distúrbios inflamatórios crônicos refletem a combinação do dano inflamatório com as conseqüências da cura.

A formação e o depósito de complexos imunes são mecanismos fisiopatológicos importantes nas doenças reumáticas auto-imunes. Qualquer antígeno que provoque uma resposta imunológica humoral pode dar origem a complexos imunes circulantes, se o antígeno permanecer em quantidades abundantes após a geração dos anticorpos. Os complexos imunes são depurados eficientemente pelo sistema reticuloendotelial e raramente patogênicos. A patogênese é uma função das quantidades relativas de antígeno e anticorpo, bem como dos aspectos intrínsecos do complexo que determinam sua composição geral, tamanho e solubilidade. Em termos de capacidade patogênica, têm significado particular os complexos imunes formados com discreto excesso de antígeno, que sejam solúveis, não sejam depurados efetivamente pelo sistema reticuloendotelial e tenham um tamanho que lhes permita obter acesso e se depositar em locais subendoteliais e extravasculares (Fig. 24.2). Assim, se antígenos estranhos (p. ex., drogas ou organismos infecciosos) induzirem a uma resposta de anticorpos, e se forem formados números significativos de complexos imunes do tamanho apropriado,

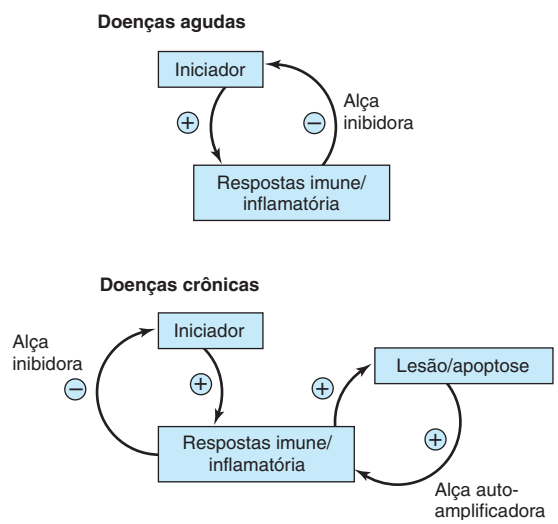



***Fig. 24.1*** Cinética das doenças reumáticas inflamatórias agudas e crônicas.

esses complexos poderão ser depositados (na pele, articulações, rim, paredes dos vasos sanguíneos) onde ativarão várias vias efetoras (p. ex., receptor FcR, cascata clássica do complemento) e poderão levar a erupções cutâneas, artrite, glomerulonefrite e púrpura palpável. As condições clínicas nas quais essa situação pode surgir incluem reações medicamentosas, doença do soro e infecções (endocardite infecciosa, infecções estreptocócicas da pele e faringe, bem como outras). As doenças auto-imunes são, caracteristicamente, dirigidas para antígenos, mas nesse caso a resposta humoral é direcionada contra auto-antígenos (p. ex., nucleossomos no LES). Sob condições que levem à liberação de quantidades significativas de auto-antígeno pelo tecido do hospedeiro (lesão ou morte celular), pode resultar a formação de complexos imunes, ligação a receptor Fc e ativação do complemento. As conseqüências da formação e do depósito de complexos imunes são similares, quer causados por antígenos estranhos, quer por auto-antígenos.

Numerosos estudos têm enfatizado os papéis da via do complemento e do receptor Fc gama (FcγR) das imunoglobulinas na ativação da função efetora das células mielomonocíticas que resulta em lesão tecidual. Por exemplo, os receptores Fc desempenham um papel fundamental na geração do quadro patológico característico das doenças mediadas por complexos imunes (ver adiante), de forma tal que a nefropatia e vasculite mediadas por complexos imunes, que ocorrem em vários modelos murídeos de LES, são completamente ausentes no camundongo sem FcγR.

## PATOGÊNESE DA INFLAMAÇÃO

A natureza do dano tecidual e da lesão articular é determinada, em parte, pelas funções efetoras inflamatórias e imunológicas que predominam.

### CITOCINAS

Classes distintas de função efetora imunológica são ativadas conforme o padrão de citocinas que predomina durante a iniciação da resposta inflamatória. Por exemplo, algumas citocinas (p. ex., IL-12) produzidas por monócitos/macrófagos infectados inclinam a resposta linfocitária na direção das células $T_H1$ (as quais geram as citocinas $T_H1$ IL-2, interferona-γ e FNT-α), associadas às funções matadoras dos macrófagos. Diferentemente, a presença de IL-4 durante a resposta inicial induz à diferenciação dos linfócitos $T_H1$ que geram as citocinas $T_H2$ (p. ex., IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10). Essas citocinas têm como função predominante a ativação das células B e geração de anticorpos. Embora exista uma superposição significativa, aspectos patológicos específicos tendem a acompanhar os diferentes padrões das citocinas (p. ex., granulomas para $T_H1$ *versus* doença por complexos imunes para $T_H2$). Além disso, dados significativos recentes apontam para um papel importante dos interferons tipo I (IFN-α e β) na indução de vias novas de diferenciação dos monócitos em pacientes com LES que ampliam as respostas a auto-antígenos.

### VIA DE COMPLEMENTO

A via clássica de complemento é ativada quando um anticorpo se liga a seu antígeno específico. A ativação da cascata do complemento induz ao recrutamento e ativação das células inflamatórias (com todas as conseqüências mencionadas adiante), assim como a outros aspectos da resposta inflamatória aguda (p. ex., aumento da permeabilidade capilar).

### CÉLULAS MIELOMONOCÍTICAS (MACRÓFAGOS E NEUTRÓFILOS)

Embora os macrófagos e neutrófilos tenham numerosas vias efetoras que funcionam para livrar o hospedeiro de invasores estranhos, alguns desses mecanismos efetores podem danificar o tecido sadio se liberados em grandes quantidades, tais como espécies de radicais livres geradas durante a explosão respiratória bem como uma variedade de produtos de secreção contidos nos grânulos dessas células inflamatórias. Os conteúdos importantes dos grânulos incluem uma variedade de proteases, tais como as catepsinas, elastase e colagenase. Esses produtos são liberados para dentro do meio extracelular, no local da inflamação, onde se

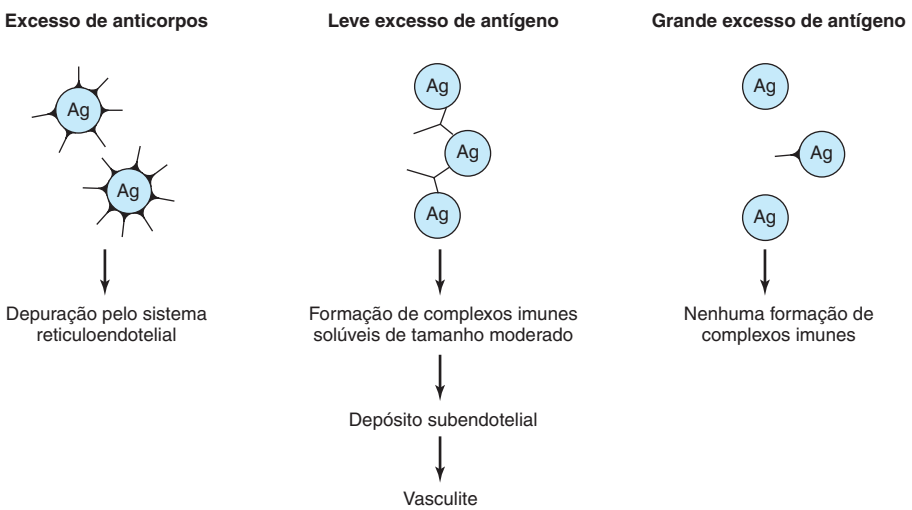



*Fig. 24.2* Formação de complexos imunes. Impacto das concentrações de antígenos e anticorpos.

acumulam e podem ter efeitos lesivos sobre o tecido conjuntivo normal. Adicionalmente, numerosos mediadores pró-inflamação, soltos nesse ambiente (inclusive FNT-α, IL-1, IL-6, prostaglandinas e leucotrienos), atraem mais células inflamatórias para a área e amplificarão o potencial de geração de dano tissular, se a resposta inflamatória não for adequadamente extinta.

## CITOTOXICIDADE CELULAR

### Citotoxicidade mediada por linfócitos

Certos linfócitos T são capazes de matar células-alvo. Quando a destruição de células-alvo ultrapassa a capacidade de renovação, pode resultar deficiência de função do tecido. Assim como outras funções linfocitárias, essa função efetora só é ativada na ligação do receptor de células T por um peptídio específico (preso dentro da fenda de uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade [MHC]). Ao reconhecer o antígeno na superfície de uma célula-alvo, linfócitos T citotóxicos provocam a morte daquelas células, utilizando vários mecanismos distintos. Um mecanismo proeminente envolve a via Fas-Fas-ligante (FasL), pela qual o FasL presente nos linfócitos ativados prende-se ao receptor Fas nas células-alvo e ativa a apoptose delas. O segundo mecanismo importante consiste na liberação de grânulos de secreção dos linfócitos T citotóxicos. Esses grânulos contêm pelo menos duas classes distintas de proteínas. Uma, chamada de **perforina**, permite que água, sal e proteínas (inclusive a segunda classe de proteínas dos grânulos, as granzimas) penetrem o citoplasma da célula-alvo através de mecanismos que ainda permanecem obscuros. As **granzimas**, uma família composta de várias proteases, alvejam um número de substratos celulares fundamentais e ativam o processo de apoptose (morte celular programada) dentro da célula-alvo.

### Citotoxicidade celular dependente de anticorpos

A destruição de células-alvo revestidas de anticorpos por células matadoras naturais é chamada de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC, *antibody-dependent cellular citotoxicity*) e ocorre quando o receptor Fc de uma célula destruidora natural (NK, *natural killer*) se prende à porção Fc do anticorpo ligado à superfície. O mecanismo citotóxico envolve a liberação de grânulos citoplasmáticos, que contêm perforina e granzimas, para dentro do citoplasma da célula forrada de anticorpos (semelhante à morte mediada por linfócitos T citotóxicos descrita anteriormente). Tal mecanismo tem sido implicado nas síndromes mediadas por auto-anticorpos, nas quais o auto-antígeno reside na superfície celular ou se muda para esse local após uma agressão. Um exemplo disso é a doença cutânea por fotossensibilidade que ocorre em pacientes com LES, os quais possuem o auto-anticorpo Ro. Com a exposição à luz ultravioleta, o antígeno Ro é liberado de queratinócitos e prende-se à sua superfície. Os anticorpos Ro circulantes prendem o antígeno nesse local, com indução de vias efetoras mediadas por FcR.

## DIFERENCIAÇÃO DOS TECIDOS DO HOSPEDEIRO

Em resposta a mediadores inflamatórios (inclusive citocinas) e células T, células em tecidos não relacionados, ordinariamente, à resposta imunológica podem alterar sua forma e funcionar para apoiar (e, em alguns casos, dirigir) uma resposta inflamatória crônica.

### AUTO-AVALIAÇÃO

1. *Qual é a marca característica das doenças reumáticas?*
2. *Quais são os três aspectos responsáveis pelas características clínicas e patológicas específicas das diferentes doenças reumáticas?*
3. *Quais são os seis princípios gerais da patogênese das doenças reumáticas? Dê um exemplo de uma doença que ilustre cada princípio.*

# FISIOPATOLOGIA DE DOENÇAS REUMÁTICAS SELECIONADAS

## GOTA

### Apresentação clínica

A gota é o exemplo clássico de inflamação das articulações sinoviais induzida por cristais. É uma condição comum, presente em 1 a 4% dos homens adultos. O depósito de cristais de urato monossódico no espaço articular leva a episódios de dor aguda, intensa, e edema da articulação (particularmente no grande artelho, parte média do pé e joelho). Tais episódios tendem a se resolver, de forma completa e espontânea, dentro de 1 semana, mesmo sem tratamento. Entretanto, se não for tratada adequadamente, essa forma aguda, autolimitada, da doença poderá evoluir por muitos anos para um padrão crônico, destrutivo, resultando em períodos de dor mais freqüentes e mantidos, e causando deformidade articular. Os acúmulos de cristais de urato em partes do corpo podem levar a depósitos subcutâneos denominados tofos.

### Etiologia

Na gota, o fator fundamental iniciante é a precipitação de cristais de urato monossódico nas articulações sinoviais, o que ocorre quando os fluidos corpóreos se tornam supersaturados com ácido úrico (geralmente em níveis séricos > 7 mg/dℓ). Realmente, o grau de hiperuricemia correlaciona-se bem com o desenvolvimento de gota, com taxas de incidência anual de cerca de 5% para níveis séricos de ácido úrico > 9 mg/dℓ. Os níveis séricos elevados de ácido úrico resultam ou de excreção baixa (90% dos pacientes) ou de produção excessiva (10%). Uma redução da taxa de filtração glomerular é a causa mais freqüente de excreção diminuída de ácido úrico e pode ser devida a numerosas causas (ver Cap. 16). A administração de diuréticos também é uma causa freqüente de excreção diminuída de ácido úrico. O problema da produção excessiva pode resultar de defeitos primários na via de salvamento das purinas (p. ex., deficiência de hipoxantina fosforribosil transferase), levando a um aumento da neo-síntese das purinas e alto fluxo através da via de fragmentação das purinas. As doenças que causam o aumento da troca de células (p. ex., distúrbios mieloproliferativos) e de degradação do DNA (p. ex., síndrome da lise tumoral) são causas secundárias de hiperuricemia.

## Fisiopatologia

Embora a concentração de urato monossódico no fluido articular se equilibre lentamente com a do soro, a formação de cristais é fortemente influenciada por fatores físicos, tais como temperatura e fluxo sanguíneo. A predisposição da gota pelo comprometimento das articulações distais (p. ex., grandes artelhos e tornozelos), mais frias que as outras partes do corpo, provavelmente reflete a presença de condições físicas locais que favorecem a formação de cristais.

Os cristais de urato monossódico não são biologicamente inertes. Suas superfícies, com cargas altamente negativas, funcionam como iniciadoras eficientes da resposta inflamatória aguda. Os cristais são ativadores potentes da via clássica de complemento, gerando produtos de clivagem do complemento (p. ex., C3a, C5a), fortes atraentes químicos para o influxo dos neutrófilos (Fig. 24.3). Os cristais também ativam o sistema das cininas e dessa forma provocam vasodilatação local, dor e tumefação. A fagocitose dos cristais pelos macrófagos sinoviais estimula a liberação das citocinas pró-inflamação (p. ex., FNT-α, IL-1, IL-8, $PGE_2$). Esses produtos aumentam a expressão das moléculas de adesão no endotélio vascular local, para facilitar a adesão e migração dos neutrófilos, e são atraentes químicos potentes dos neutrófilos, os quais também amplificam seu próprio recrutamento pela liberação do leucotrieno $LTB_4$ durante a fagocitose dos cristais de urato (Fig. 24.3).

A intensa resposta inflamatória na gota, tipicamente, regride completa e espontaneamente no curso de vários dias, mesmo sem terapia. Essa modulação para baixo da resposta inflamatória é um aspecto típico da inflamação aguda, em que a própria resposta inflamatória remove, com sucesso, o estímulo pró-inflamação (Quadro 24.1). Numerosos mecanismos parecem ser responsáveis: (1) fagocitose eficiente dos cristais, prevenindo a ativação das células inflamatórias recém-recrutadas; (2) aumento do calor e influxo de fluidos, alterando as condições físicas e químicas locais em favor da solubilização dos cristais; (3) revestimento dos cristais por proteínas séricas, tornando a superfície deles menos inflamatória; (4) secreção de uma variedade de citocinas antiinflamatórias (p. ex., TGF-β) pelos macrófagos articulares ativados; e (5) fagocitose dos neutrófilos apoptóticos previamente ativados, pelos macrófagos na articulação, alterando o balanço das citocinas secretadas por esses macrófagos, de tal forma que a secreção de citocinas pró-inflamação é inibida, ao passo que a secreção de citocinas antiinflamatórias é aumentada.

Assim, a gota constitui excelente exemplo de resposta inflamatória aguda iniciada por uma força pró-inflamação. A resposta é aguda, altamente focalizada, e autolimitada, antes que auto-sustentada, com pouca destruição tecidual na fase aguda. As exacerbações da doença representam a recorrência dos cristais nas articulações em uma forma pró-inflamação. As células mielomonocíticas e os fatores humorais (p. ex., citocinas e as cascatas do complemento e das cininas) são mediadores fundamentais da síndrome aguda.

## Manifestações clínicas

### A. Podagra e Artrite Episódica Oligoarticular

A podagra — artrite inflamatória intensa da primeira articulação metatarsofalangiana — é a manifestação mais freqüente da gota. Tipicamente, os pacientes descrevem que despertam no meio da noite, com dor intensa, rubor, edema e calor na área. As crises de gota tipicamente produzem uma das formas mais intensas de artrite inflamatória. Os artelhos e, com menor extensão, os tornozelos e joelhos são os locais mais comuns de exacerbações da gota. Freqüentemente, as crises de gota ocorrem em circunstâncias que elevam os níveis séricos de ácido

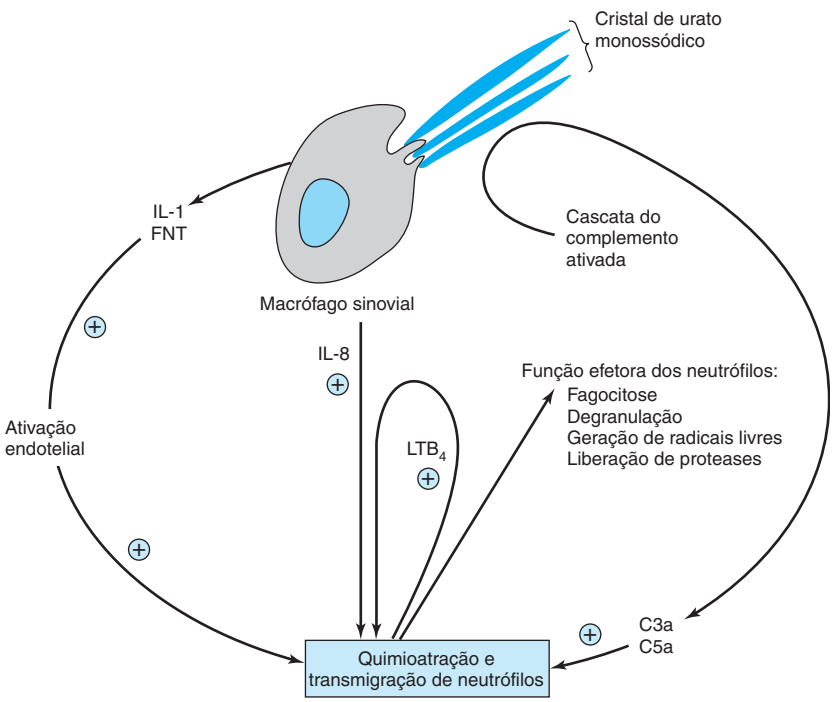



***Fig. 24.3*** Na gota, os mecanismos de iniciação e amplificação da resposta inflamatória aguda envolvem tanto citocinas como mediadores humorais.

***Quadro 24.1*** Mecanismos que causam modulação para baixo da resposta inflamatória na gota

| |
|---|
| Fagocitose eficiente dos cristais |
| Aumento do influxo de calor e fluidos, favorecendo a solubilização |
| Revestimento dos cristais com proteínas séricas, escudando suas superfícies pró-inflamatórias |
| Secreção das citocinas antiinflamatórias (p. ex., TGF-β) pelos macrófagos articulares ativados |
| Fagocitose dos neutrófilos em apoptose, ampliando os efeitos antiinflamatórios |

úrico, tais como fatores metabólicos estressantes, levando a uma renovação aumentada de DNA ou de trifosfato de adenosina (ATP) (p. ex., sepse ou cirurgia), ou a desidratação. Os agentes que reduzem a síntese das prostaglandinas (p. ex., antiinflamatórios não-esteróides), diminuem a migração dos neutrófilos para as articulações (p. ex., colchicina) ou abaixam a ativação das células mielomonocíticas (p. ex., corticosteróides) encurtam a duração de uma crise de gota.

A artrite gotosa pode ser diagnosticada pelo exame do líquido sinovial de uma articulação afetada ativamente, à microscopia com polarização. Os cristais de urato monossódico podem ser visualizados como estruturas birrefringentes, semelhantes a agulhas, engolfadas por neutrófilos polimorfonucleares.

### B. Formação de Tofos

Depósitos subcutâneos irregulares, firmes, de cristais de urato monossódico podem ocorrer em pacientes com gota crônica. Os tofos se formam, com maior freqüência, ao longo dos tecidos tendinosos nas superfícies extensoras das articulações, assim como sobre a hélice externa do pavilhão auricular. Tais tofos podem expelir um material semelhante a giz, contendo cristais de urato, na superfície da pele.

### C. Poliartrite Erosiva Crônica

Em alguns pacientes, a carga corporal total de ácido úrico aumenta muito com o passar dos anos; os depósitos de cristais de urato monossódico ocorrem em múltiplos locais articulares. Essa circunstância resulta em uma artrite inflamatória persistente, porém mais indolente, associada à remodelação da delgada membrana sinovial em um tecido inflamatório espessado. Freqüentemente, desenvolvem-se deformidades articulares resultantes da erosão de ossos e cartilagens. Sob essas condições, lesão tubular renal e nefrolitíase também podem desenvolver-se.

## Tratamento

A terapia para a artrite gotosa aguda consiste em agentes que diminuem o recrutamento e a ativação das células inflamatórias para as articulações envolvidas. Diferentemente, a prevenção dos ataques recorrentes de artrite gotosa requer terapia crônica, para reduzir os níveis de ácido úrico aos limites normais, em que a dissolução de cristais é favorecida. Vários agentes, que podem realizar esse propósito, estão disponíveis, tais como os agentes uricosúricos (p. ex., probenecide), que causam o aumento da excreção urinária de ácido úrico, e o alopurinol, que inibe a síntese do ácido úrico pelo bloqueio da xantina oxidase, cujos inibidores são mais apropriados para o tratamento dos que produzem excesso de ácido úrico (10% dos pacientes), e os agentes uricosúricos mais indicados para os que excretam mal o ácido úrico (90% dos pacientes). Entretanto, os agentes que diminuem a produção de ácido úrico podem ser usados para a terapia da hiperuricemia independentemente da causa, sendo, freqüentemente, mais convenientes em termos de regimes de dosagem.



### AUTO-AVALIAÇÃO

4. *Na gota, que fatores físicos influenciam a formação de cristais além da concentração de ácido úrico?*
5. *Quais são alguns dos produtos pró-inflamação liberados pelos macrófagos sinoviais durante a fagocitose dos cristais de urato?*
6. *Sugira cinco motivos pelos quais a intensa resposta inflamatória aguda, na gota, tipicamente regride de forma espontânea, no curso de vários dias, mesmo na ausência de terapia.*
7. *Quais são as três condições metabólicas que podem precipitar uma crise de gota?*
8. *Cite três seqüelas crônicas das crises recorrentes de gota.*

# VASCULITE POR COMPLEXOS IMUNES

## Apresentação clínica

A vasculite por complexos imunes é uma doença inflamatória aguda dos pequenos vasos sanguíneos que ocorre no cenário de carga de antígeno em andamento e resposta imunológica humoral (anticorpos) estabelecida. Entre os tecidos afetados, incluem-se a pele, articulações e rim, os quais demonstram um exantema vasculítico com leucocitoclasia, artrite inflamatória de articulações de tamanhos pequeno e médio, bem como glomerulonefrite por complexos imunes, respectivamente.

## Etiologia

Os antígenos costumam ser derivados de fontes exógenas, como infecções (p. ex., infecções cutâneas estreptocócicas) e numerosas drogas (especialmente antibióticos). Uma resposta inflamatória intensa a tais antígenos é responsável por um dos nomes (*vasculite por hipersensibilidade*) dados a esse distúrbio. A liberação de antígenos endógenos, no cenário de resposta autoimune (p. ex., LES; ver discussão adiante), pode, de modo semelhante, iniciar o processo de vasculite.

As vasculites são um grupo diversificado de síndromes inflamatórias caracterizadas por destruição de vasos sanguíneos pela inflamação. As complexas manifestações clínicas e patológicas das várias síndromes têm levado a uma série de sistemas de classificação, o mais útil dos quais considera o tamanho, estrutura e localização anatômica dos vasos, assim como as manifestações clínicas e patológicas, para definir os fenótipos particulares das várias síndromes de vasculite (Quadro 24.2).

Neste capítulo, confrontamos dois desses fenótipos, que têm aspectos fisiopatológicos e clínicos distintos.

## Fisiopatologia

Embora os complexos imunes sejam gerados em todas as respostas de anticorpos, na vasta maioria dos casos eles não

***Quadro 24.2*** Classificação de síndromes de vasculite

| Tamanho do vaso | Exemplos | Epidemiologia e demografia |
|---|---|---|
| Vasos pequenos | Mediadas por complexos imunes; púrpura de Henoch-Schönlein | Comum, evanescente. Predominantemente em crianças, relativamente comum em comparação com outras condições auto-imunes |
| Vasos médios | Poliarterite nodosa | Cerca de cinco casos por milhão (rara) |
| Vasos grandes | Arterite das células gigantes | Somente em pacientes com pelo menos 50 anos de idade; cerca de 100 casos por milhão |

estão associados a efeitos patológicos. Seu potencial patogênico é percebido quando os complexos imunes circulantes são depositados no espaço subendotelial, onde põem em movimento a cascata do complemento e ativam as células mielomonocíticas. Esse depósito de complexos imunes nas paredes vasculares depende das características físicas deles, como tamanho e solubilidade. A solubilidade dos complexos imunes não é uma propriedade fixa, por ser profundamente influenciada pelas concentrações de antígeno e anticorpo, as quais geralmente se modificam, à medida que a resposta imunológica evolui. Quando o anticorpo está presente em excesso, os complexos imunes são depurados rapidamente pelo sistema reticuloendotelial. Diferentemente, quando ocorre excesso do antígeno, os complexos imunes solúveis ganham acesso ao espaço subendotelial e causam lesão. Assim, se o antígeno é uma droga, um organismo infeccioso ou uma proteína sérica estranha, a resposta inicial de anticorpos ocorre em um cenário de grande excesso de antígeno, no qual os complexos são solúveis e potencialmente patogênicos. À medida que a resposta imunológica progride e se elevam os títulos de anticorpos específicos, os complexos são depurados mais efetivamente.

Um exemplo clássico de alteração da capacidade patogênica dos complexos imunes, em várias proporções antígeno/anticorpo, é a doença do soro. (A vasculite por hipersensibilidade induzida pela penicilina constitui um exemplo semelhante.) Quando produtos do soro de animais (p. ex., cavalos) são injetados em seres humanos com um propósito terapêutico (p. ex., como era utilizado para imunização passiva contra o veneno de cobra), as proteínas séricas estranhas estimulam uma resposta imunológica; os anticorpos aparecem primeiro 1 semana, aproximadamente, após a injeção. Logo depois do surgimento dos anticorpos, segue-se o desenvolvimento de febre, artrite, vasculite e glomerulonefrite, compatíveis com o depósito de complexos imunes solúveis e ativação das células mielomonocíticas nos múltiplos locais tissulares. À medida que os títulos de anticorpo se elevam, os complexos imunes não mais são formados com grande excesso de antígeno, porém se aproxima a zona de equivalência e, em seguida, a zona de excesso de anticorpo. Os complexos mais tardios são depurados efetivamente e, assim, perdem sua capacidade patogênica, à medida que a resposta imunológica evolui. Contanto que a administração de antígeno não seja mantida, a doença inflamatória se resolverá espontaneamente, quando os complexos imunes depositados cedo (durante a fase solúvel) forem depurados. Tais efeitos clínicos significativos dos complexos imunes geralmente só ocorrem quando a carga antigênica inicial é grande (p. ex., por causa de um grande inóculo bacteriano ou administração de droga).

## Manifestações clínicas da vasculite por complexos imunes

Todos os tecidos afetados são altamente ricos em pequenos vasos sanguíneos, o alvo de lesão nesta síndrome.

### A. Vasculite dos Pequenos Vasos Cutâneos (Leucocitoclasia)

Uma apresentação clínica freqüente da vasculite induzida por complexos imunes na pele é a púrpura palpável, que aparece como pápulas vermelhas ou violáceas. A vasculite cutânea por complexos imunes causa dor intensa pouco freqüente e só raramente leva a lesão a longo prazo (ver Cap. 8).

### B. Poliartrite

O padrão mais comum de comprometimento articular, na doença por complexos imunes, é o de poliartrite grave, autolimitada e simétrica. À medida que os complexos imunes sofrem fagocitose e são depurados, a resposta imunológica entra em remissão, a menos que mais ondas de complexos imunes sejam depositadas.

### C. Glomerulonefrite

Os néfrons são um leito de pequenos vasos sanguíneos onde os complexos imunes têm probabilidade de serem depositados. A glomerulonefrite aguda por complexos imunes causa proteinúria, hematúria e formação de cilindros hemáticos. Em casos de lesão extensa mediada por complexos imunes, a vasculite por complexos imunes pode causar oligúria e insuficiência renal aguda.

O tratamento mais eficaz da vasculite por complexos imunes é a eliminação do agente incitante (p. ex., suspensão do fármaco agressor). Os medicamentos que reduzem o grau de ativação das células mielomonocíticas (p. ex., corticosteróides) também podem ser úteis.

## Confronto entre vasculite por complexos imunes e poliarterite nodosa

É útil confrontar as manifestações clínicas e fisiopatológicas da vasculite por complexos imunes (ver discussão anterior) com as do processo de vasculite *pauciimune* que ocorre na poliarterite nodosa. Na poliarterite, o comprometimento predominante é o de artérias musculares de calibre médio e arteríolas. O depósito de complexos imunes *não* é um dos aspectos patológicos predominantes, os quais, em vez disso, freqüentemente resultam de disfunções orgânica e tissular, relacionadas com a diminuição da perfusão. Essa baixa de perfusão dos órgãos-fim mantida pode resultar em infarto dos troncos nervosos, isquemia intestinal e isquemia renal. Embora o depósito de complexos imunes não seja um aspecto predominante na fisiopatologia da poliarterite nodosa, um grupo específico de anticorpos parece desempenhar um papel fundamental. Esses anticorpos *ANCA* ("*a*nti*n*eutrophil *c*ytoplasmic *a*ntibodies",

anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos), dirigidos contra componentes dentro dos grânulos citoplasmáticos dos neutrófilos, prendem-se aos neutrófilos na interface do plasma e parede vascular, e os ativam, causando sua degranulação e lesão da parede vascular nesses locais. Assim, as diferentes síndromes de vasculite expressam fenótipos, sintomas e sinais clínicos, bem como aspectos patológicos peculiares, refletindo seus mecanismos fisiopatológicos subjacentes distintos.

### AUTO-AVALIAÇÃO

9. *Quais os dois cenários imunológicos nos quais ocorre a vasculite por complexos imunes?*
10. *Quais são os três sistemas orgânicos afetados de modo mais proeminente pela vasculite por complexos imunes? Descreva as manifestações típicas de cada um deles.*
11. *Quais as três propriedades físicas que determinam se os complexos imunes serão depositados nas paredes vasculares?*
12. *O que acontece uma vez que tenha ocorrido o depósito subendotelial?*
13. *Por que a capacidade patogênica dos complexos imunes diminui, à medida que os títulos de anticorpo se elevam?*

## LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

### Apresentação clínica

O LES é o protótipo de doença reumática auto-imune sistêmica, caracterizada por lesões inflamatórias crônicas de múltiplos sistemas orgânicos. Um aspecto-chave dessa doença é a resposta imunológica adaptativa peculiar, dirigida a antígenos contidos nos próprios tecidos do paciente, a qual é responsável, aparentemente, por muitas das conseqüências patológicas disseminadas da doença. Clinicamente, o LES é de natureza episódica, com uma evolução caracterizada por exacerbações e remissões. Também é altamente inconstante quanto à gravidade, variando desde leve a potencialmente fatal. Os tecidos freqüentemente afetados incluem a pele, articulações, rins, linhas celulares sanguíneas, superfícies serosas e cérebro.

### Epidemiologia

A prevalência do LES é de aproximadamente 30 casos por 100.000 na população geral dos EUA. Ocorre em uma freqüência cerca de nove vezes maior em mulheres que em homens, sendo mais prevalente em afro-americanos. As estimativas de prevalência elevam-se para aproximadamente 1 em 250 mulheres afro-americanas jovens.

### Etiologia

O LES é uma doença complexa por causa da interação de suscetibilidades herdadas (mais de 20 *locus* genéticos diferentes estão implicados) com fatores ambientais maldefinidos. As deficiências genéticas dos componentes proximais da via clássica do complemento (p. ex., C1q, C1r, C1s, C4), embora raras na maioria das populações, são os fatores de risco conhecidos mais importantes para o desenvolvimento de lúpus. Estudos têm demonstrado que a via clássica do complemento é necessária à depuração não-inflamatória eficiente das células em apoptose pelos macrófagos. O desenvolvimento de lúpus em indivíduos com essas deficiências pode estar relacionado com a dificuldade de depuração das células em apoptose, em tal cenário, com conseqüências pró-inflamação (ver discussão adiante). Os mecanismos pelos quais os fatores ambientais (p. ex., drogas, infecções virais) funcionam para iniciar ou propagar o LES ainda não são bem compreendidos.

### Fisiopatologia

É útil ver a patogênese do LES em fases distintas, embora clinicamente essas fases não sejam claramente separáveis. Realmente, é provável que os eventos subjacentes à iniciação ocorram antes do início da doença clinicamente definida, que requer a amplificação crônica da fase de propagação, para se tornar clinicamente aparente.

#### A. Iniciação

A exuberante resposta de auto-anticorpos no lúpus tem como alvo um grupo altamente específico de auto-antígenos (Quadro 24.3). Embora esse grupo de auto-antígenos não compartilhe aspectos comuns (p. ex., estrutura, distribuição ou função) em células saudáveis, essas moléculas se unificam durante a morte celular por apoptose, quando se agrupam em cachos e se modificam estruturalmente em bolhas superficiais de apoptose (Fig. 24.4). Na verdade, os estudos sugerem que o evento iniciante no lúpus seja uma forma peculiar de morte celular por apoptose que ocorre num contexto pró-imune (p. ex., infecção viral). Várias exposições ambientais têm sido associadas, persuasivamente, com a iniciação da doença no LES, tais como exposição à luz solar (associada tanto à instalação da doença como às crises), infecção viral (em crianças, a exposição ao vírus Epstein-Barr é fortemente associada ao LES) e certas drogas. Esses são agentes aos quais os seres humanos são comumente expostos, sugerindo que os indivíduos que desenvolvem LES têm anormalidades subjacentes que os tornam suscetíveis à iniciação da doença.

Um defeito fundamental de suscetibilidade para o desenvolvimento e propagação do LES parece ser a deficiência de depuração normal das células em apoptose nos tecidos. Assim, em indivíduos normais, o destino da maioria das células em

***Quadro 24.3*** Auto-antígenos no lúpus eritematoso sistêmico

| | |
|---|---|
| Nucleares | Nucleossomos (DNAds e núcleo da histona)<br>Complexos de ribonucleoproteína<br>Sm<br>nRNP<br>Ro (60 kDa)<br>La |
| Citoplasmáticos | Proteína P ribossômica<br>Ro (52 kDa) |
| Associados à membrana | Fosfolipídios aniônicos ou proteínas de ligação dos fosfolipídios |

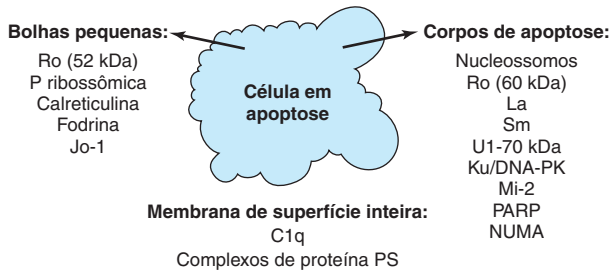



***Fig. 24.4*** Os auto-antígenos, embora não compartilhem aspectos nas células sadias, tornam-se unificados nas células em apoptose. Aqui se tornam agrupados na superfície das células em apoptose, e essa estrutura é modificada.

apoptose é a fagocitose rápida e eficiente pelos macrófagos, e os antígenos ingeridos dessa maneira são degradados rapidamente. Além do mais, a fagocitose das células em apoptose inibe a secreção das citocinas pró-inflamação pelos macrófagos e induz à secreção de várias citocinas antiinflamatórias, contribuindo para dificultar a capacidade das células em apoptose de iniciar resposta imune primária. Finalmente, a fagocitose ávida de células em apoptose pelos macrófagos normais previne um número significativo de ter acesso à população das células dendríticas, iniciadoras altamente eficientes das respostas imunológicas primárias. Juntos, esses fatores asseguram que os indivíduos normais não se auto-imunizem com material de apoptose derivado dos seus próprios tecidos. Diferentemente, a deficiência de depuração das células em apoptose é observada em um subgrupo de pacientes com LES. Sob condições nas quais o material de apoptose não é depurado eficientemente pelos macrófagos (p. ex., na deficiência de C1q), quantidades desse material acima do limiar podem obter acesso a potentes populações de células apresentadoras de antígenos sob condições pró-imunes e iniciar uma resposta a moléculas cuja estrutura tenha sido modificada durante o retardo da morte celular por apoptose.

### B. Propagação

No lúpus, os auto-anticorpos podem causar lesão tecidual por uma variedade de mecanismos:

**1.** O mecanismo patogênico mais freqüente é a geração e depósito de complexos imunes, nos quais o antígeno é derivado de células lesadas e morrendo. Quando a concentração e tamanho dos complexos relevantes favorecem o depósito subendotelial, esses complexos, acentuadamente pró-inflamação, iniciam funções efetoras inflamatórias que resultam em lesão dos tecidos (ver discussão anterior). De importância especial é a capacidade dos complexos imunes de ligar-se ao receptor Fcγ, que ativa as funções efetoras das células mielomonocíticas. O depósito de complexos imunes nos rins, nas articulações e na pele encontra-se por trás de várias das principais manifestações clínicas do LES.

**2.** Os auto-anticorpos prendem-se a moléculas extracelulares nos órgãos-alvo e ativam funções efetoras inflamatórias naquele local, com lesão tecidual conseqüente. São exemplos desse fenômeno a anemia hemolítica e trombocitopenia auto-imunes, assim como a doença cutânea fotossensível da síndrome do lúpus neonatal (ver discussão adiante).

**3.** Os auto-anticorpos induzem à morte celular diretamente, ligando-se a moléculas da superfície celular ou penetrando em células vivas e exercendo efeitos funcionais.

É importante observar que os antígenos intracelulares que dirigem a resposta imunológica no LES podem ser derivados de células danificadas ou em apoptose. Tal dano, ou apoptose, ocorre comumente no curso das vias efetoras imunológicas. Assim, essas vias efetoras podem gerar antígeno adicional, estimulando, ainda mais, o sistema imunológico, e produzindo ainda mais antígeno. Tal auto-amplificação é um aspecto fundamental da fase de propagação do lúpus. Dados recentes têm implicado fortemente os interferons tipo I (INF-α) nessa alça de amplificação.

### C. Crises

Uma das feições características de uma resposta imune é o estabelecimento de memória imunológica, de modo que, quando o organismo se encontra novamente com o antígeno, o sistema imune responde de forma mais rápida e vigorosa a concentrações mais baixas do que as que foram necessárias para provocar a resposta primária. As crises no LES parecem refletir a memória imunológica, ocorrendo em resposta a um novo desafio com antígeno, ao sistema imune preparado. A apoptose ocorre não somente durante o desenvolvimento e homeostase celulares (particularmente das células hematopoiéticas e epiteliais), mas também em muitos estados mórbidos. Assim, numerosos estímulos (p. ex., exposição à luz ultravioleta, infecção viral, involução do epitélio de endométrio e mamas) podem, concebivelmente, provocar crises.

## Manifestações clínicas

O LES é uma doença auto-imune multissistêmica que afeta, predominantemente, mulheres durante a idade fértil (a idade média por ocasião do diagnóstico é 30 anos). Caracteriza-se clinicamente pela periodicidade, e as numerosas crises que ocorrem durante anos são chamadas de períodos de atividade. Os sintomas são altamente variáveis, mas costumam ser estereotipados em um dado indivíduo (*i. e.*, as manifestações clínicas proeminentes tendem, freqüentemente, a permanecer constantes com o passar dos anos). A produção de auto-anticorpos específicos é um aspecto universal. Com freqüência, vários sistemas orgânicos são afetados, destacando-se a pele, na qual a fotossensibilidade e uma variedade de erupções cutâneas específicas do LES (inclusive um exantema sobre a região malar) são freqüentes. Similarmente aos que têm outras doenças mediadas por complexos imunes, os pacientes com LES podem apresentar uma poliartrite simétrica, não-erosiva. A doença renal, que toma a forma de um espectro de glomerulonefrites, é uma causa freqüente e importante de morbidade e mortalidade. Os pacientes podem manifestar uma variedade de sintomas hematológicos (como anemia hemolítica, trombocitopenia e leucopenia), inflamação das superfícies serosas (como dor torácica por pleurite ou pericardite) assim como várias síndromes neurológicas (p. ex., convulsões, síndrome cerebral orgânica).

Uma síndrome intrigante do LES neonatal ocorre em recém-nascidos de mães que têm anticorpos dirigidos contra as proteínas Ro, La ou U1-RNP. Nessa condição, a transferência passiva de auto-anticorpos maternos através da placenta resulta em bloqueio cardíaco congênito e fotossensibilidade no neonato, em conseqüência da destruição, pelos anticorpos, de tecidos em desenvolvimento, tais como o sistema de condução do coração e as células da pele, que expressam esses antígenos transitoriamente.

## SÍNDROME DE SJÖGREN

### Apresentação clínica

A síndrome de Sjögren é um distúrbio reumático auto-imune, prevalente e lentamente progressivo, no qual as glândulas exócrinas representam o tecido-alvo. Os indivíduos afetados freqüentemente apresentam secura intensa dos seus olhos (xeroftalmia) e boca (xerostomia), dando origem ao nome alternativo ceratoconjuntivite seca. Ao exame histológico, observa-se um infiltrado inflamatório mononuclear intenso nas glândulas lacrimais e salivares afetadas. Como em outras doenças reumáticas auto-imunes, hipergamaglobulinemia policlonal marcante e níveis em títulos altos dos auto-anticorpos característicos são aspectos freqüentes da síndrome.

### Epidemiologia

A síndrome de Sjögren ocorre aproximadamente em 1 a 3% da população adulta. Da mesma forma que no LES, a prevalência é cerca de nove vezes maior nas mulheres que nos homens. O protótipo do indivíduo afetado é o de uma mulher na quarta, ou quinta, década de vida. A síndrome de Sjögren ocorre tanto como um distúrbio primário quanto num processo secundário no contexto de outra doença reumática auto-imune bem-definida (especialmente, LES e artrite reumatóide).

### Etiologia

Vírus têm sido implicados no desenvolvimento da síndrome de Sjögren, mas faltam dados conclusivos. As células epiteliais das glândulas salivares podem ser infectadas por numerosos patógenos virais (como o vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, hepatite C, HIV e vírus *coxsackie*). Em um modelo auto-imune de camundongo, a infecção por CMV leva à infecção inicial das glândulas salivares, seguida, mais tarde, por inflamação auto-imune de tais glândulas. Não se sabe ainda se um processo semelhante ocorre durante a iniciação da doença em seres humanos.

### Fisiopatologia

Embora a causa da síndrome de Sjögren permaneça obscura, várias vias têm sido implicadas em sua patogênese, entre as quais é fundamental a auto-imunidade aos tecidos epiteliais com uma resposta imunológica direcionada para vários antígenos expressados de forma onipresente (p. ex., Fodrina, Ro e La) assim como para vários antígenos expressados especificamente nas células epiteliais secretoras (p. ex., receptores de acetilcolina muscarínicos tipo 3 [M3R]). Acredita-se que os anticorpos a M3R impeçam o estímulo da secreção de saliva e lágrimas, bem como possam ser geradores importantes da deficiência de tais secreções que caracteriza a doença. Além disso, os tecidos exócrinos também são infiltrados por linfócitos citotóxicos ativados que induzem à morte do epitélio dos ductos e ácinos, com a perda progressiva do tecido salivar funcional. O enriquecimento de HLA-DR3 em pacientes com a síndrome de Sjögren pode refletir a capacidade ampliada dessas moléculas de apresentar peptídios dentro dos auto-antígenos patogênicos.

### Manifestações clínicas

Na síndrome de Sjögren, os sintomas de apresentação mais proeminentes são a secura ocular e oral. A xeroftalmia intensa (secura ocular) pode se expressar como irritação dos olhos, com uma sensação de corpo estranho ou com dor. Essa deficiência da produção de lágrimas aumenta o risco de úlcera, ou de perfuração, da córnea.

A produção dificultada de saliva, em repouso e com o estímulo da alimentação, contribui para o sintoma proeminente de xerostomia (boca seca). As pessoas afetadas relatam, freqüentemente, dificuldade de deglutir alimentos secos ou de falar longamente. Pode ocorrer uma sensação de alteração do paladar ou de queimor oral. Caracteristicamente, os indivíduos afetados pela síndrome de Sjögren são suscetíveis a novas e graves cáries dentárias na linha das gengivas, na metade da vida adulta, o que reflete a perda da função essencial antibacteriana da saliva com a resultante concentração excessiva de bactérias nas superfícies dentárias.

Outras superfícies epiteliais podem ser afetadas de forma semelhante por diminuição de secreções e contribuir para a secura. Por exemplo, as pacientes podem queixar-se de secura da pele e da vagina, e a secura do trato respiratório pode causar rouquidão e bronquite recorrente. (É digno de nota que, quando a ativação imune é grave, os pacientes experimentam sintomas sistêmicos, como fadiga, artralgia, mialgia e febre baixa.) Os outros sistemas orgânicos potencialmente afetados são os rins, pulmões, articulações e o fígado (resultando em nefrite intersticial, pneumonite intersticial, poliartrite não-erosiva e inflamação dos ductos biliares intra-hepáticos). A metade dos indivíduos afetados apresenta doença auto-imune da tireóide. Os pacientes com doença particularmente grave têm risco aumentado de vasculite cutânea (como púrpura palpável e ulceração da pele) e de distúrbios linfoproliferativos.

### Tratamento

O tratamento atual visa, primariamente, à melhora sintomática. Os agentes disponíveis incluem lágrimas artificiais, que servem como lubrificantes tópicos para ajudar a secura ocular. A manutenção da hidratação oral, com acesso a suprimento regular de bebidas, deve ser estimulada. O uso de gomas de mascar e de pastilhas sem açúcar pode estimular o fluxo salivar. Mais recentemente, chegaram ao mercado novos agonistas colinérgicos, destinados a melhorar a hidratação oral por estímulo do aumento da produção de saliva através de receptores muscarínicos, nas glândulas salivares submandibulares afetadas. Mas, ainda não foi encontrado um tratamento antiinflamatório e imunossupressor efetivo para a síndrome de Sjögren, indicando que os componentes das alças de amplificação críticas ainda não foram descobertos. Para os afetados por seqüelas de doença grave (como vasculite sistêmica e mononeurite múltipla), é necessária a administração de imunossupressão sistêmica.

## ARTRITE REUMATÓIDE

### Apresentação clínica

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória sistêmica crônica, caracterizada por inflamação simétrica persistente de múltiplas articulações periféricas. Constitui uma das doenças reumáticas inflamatórias mais comuns, caracterizando-se pelo desenvolvimento de proliferação inflamatória crônica do revestimento sinovial das articulações diartrodiais que leva à destruição agressiva das cartilagens e a erosões ósseas progressivas. Não-tratada, a artrite reumatóide evolui, freqüentemente, para a destruição progressiva das articulações, incapacidade e morte prematura.

## Epidemiologia

A prevalência da artrite reumatóide, na população geral dos EUA, é de aproximadamente 1%; taxas de prevalência semelhantes têm sido observadas em todo o mundo. O distúrbio ocorre cerca de três vezes mais freqüentemente em mulheres que em homens e tem seu pico de início entre a quinta e a sexta décadas de vida.

## Etiologia

A artrite reumatóide é, como o LES, uma doença auto-imune sistêmica na qual ocorre a ativação anormal das células B, células T e dos efetores imunes inatos. Diferentemente do LES, a maior parte da atividade inflamatória na artrite reumatóide acontece na sinóvia articular. Embora a causa da artrite reumatóide seja desconhecida, um conjunto complexo de fatores genéticos e ambientais parece contribuir para a suscetibilidade à doença. Como tem sido observado que a incidência da artrite reumatóide é semelhante em muitas culturas e regiões através do globo, presume-se que as exposições ambientais que provocam a artrite reumatóide devam ser amplamente distribuídas. A artrite reumatóide em fase inicial é muito parecida com as artrites transitórias provocadas por vários patógenos microbianos, e, embora há muito se tenha postulado um papel para as infecções no desenvolvimento da artrite reumatóide, isso ainda não foi comprovado satisfatoriamente. Alelos específicos classe II do MHC (HLA-DR4), compartilhando o consenso de um motivo QKRAA no sulco de ligação a peptídios, têm sido altamente correlacionados com a suscetibilidade e gravidade da artrite reumatóide.

## Fisiopatologia

Muitas das lesões patológicas que caracterizam a artrite reumatóide concentram-se no revestimento sinovial das articulações. A sinóvia normal é composta de um revestimento celular delgado (com espessura de uma a três camadas de células) e de um interstício subjacente que contém vasos sanguíneos, mas poucas células. Normalmente, a sinóvia fornece nutrientes e lubrificação para a cartilagem articular. Na artrite reumatóide, diferentemente, a sinóvia é acentuadamente anormal, com uma camada de revestimento muito expandida (8 a 10 células de espessura), composta de células ativadas, e de um interstício altamente inflamatório, repleto de células B, células T e macrófagos, bem como com alterações vasculares (como trombose e neovascularização). Nos locais onde a sinóvia e a cartilagem articular são contíguas, o tecido sinovial da artrite reumatóide (chamado de *pannus*) invade e destrói a cartilagem, bem como o tecido ósseo adjacentes.

Embora as causas da artrite reumatóide permaneçam obscuras, vários componentes importantes da patogênese têm sido identificados. Como discutido anteriormente, é útil distinguir as fases de iniciação e de propagação da doença, bem como reconhecer que o fenótipo estabelecido da artrite reumatóide reflete o fenótipo amplificado que se auto-sustenta.

### A. Fatores Genéticos

As taxas de concordância em gêmeos variam entre 15% e 35%, implicando fatores genéticos na patogênese da artrite reumatóide. O mais marcante desses fatores genéticos, definidos até o presente, envolve um subgrupo específico de alelos classe II do MHC, cuja presença parece ser predominante na determinação da gravidade da doença (os pacientes homozigotos para os alelos associados à doença têm a forma mais grave). Essas moléculas do MHC funcionam como andaimes apresentadores de antígenos, que apresentam peptídios às células T CD4. Os alelos associados à doença (pertencentes aos sorotipos HLA-DR4/DR1) compartilham uma seqüência ao longo de seu sulco de apresentação de antígeno, chamada de *epítopo compartilhado*. Tem sido postulado que esses alelos apresentam fundamentais antígenos às células T que desempenham um papel na iniciação e no direcionamento da progressão dessa doença. Contudo, nenhum antígeno específico já foi identificado.

### B. Fatores Não-genéticos

**1. Fatores ambientais e infecciosos —** embora numerosos patógenos bacterianos e virais tenham sido investigados como talvez tendo um papel na iniciação da artrite reumatóide, o escrutínio falhou em identificar um papel para qualquer agente causal infeccioso específico. É concebível que qualquer um de vários agentes infecciosos diferentes possa ser capaz de induzir a alterações específicas não-patogênicas, associadas à iniciação da doença em indivíduos suscetíveis.

**2. Auto-imunidade —** embora haja evidências significativas dando suporte a um papel da auto-imunidade na geração do fenótipo da artrite reumatóide (p. ex., a presença de auto-anticorpos dirigidos para antígenos, tais como fatores reumatóides da imunoglobulina G e os efeitos benéficos das terapias voltadas para as células T ativadas), os antígenos fundamentais dirigindo tal resposta e os mecanismos para a sua liberação contínua permanecem obscuros.

A elaboração das citocinas na artrite reumatóide é acentuadamente tendente a $T_H1$. Embora o perfil das citocinas, na sinóvia da artrite reumatóide, seja altamente complexo, com numerosas citocinas pró e antiinflamação expressas simultaneamente (p. ex., FNT-α, IL-1, IL-6, fator estimulador das colônias dos granulócitos e macrófagos [GM-CSF]), os estudos têm demonstrado de forma persuasiva que o FNT-α é um princípio importante a montante, na propagação das lesões inflamatórias da artrite reumatóide (ver adiante). Assim, quando vias a jusante do FNT-α são inibidas com receptores de FNT solúveis ou com anticorpos monoclonais ao FNT-α, um efeito rápido e marcantemente benéfico sobre a sinovite inflamatória e o estado de bem-estar geral é observado em muitos pacientes. É interessante que os efeitos da terapia anti-FNT limitam-se à duração do tratamento, e os sintomas e sinais de inflamação retornam rapidamente após a sua suspensão.

## Manifestações clínicas

A artrite reumatóide, em sua forma mais típica, é uma doença persistente, progressiva, apresentando-se em mulheres de meia-idade. Fadiga e inflamação articular, caracterizada por dor, inchação, calor e rigidez matinal, são as características da doença. Quase invariavelmente, múltiplas articulações sinoviais, pequenas e grandes, são afetadas nos lados direito e esquerdo do corpo, em distribuição simétrica. O comprometimento das pequenas articulações das mãos, punhos e pés, assim como das articulações periféricas maiores, inclusive os quadris, joelhos, ombros e cotovelos, é típico. As articulações comprometidas são desmineralizadas, e a cartilagem articular assim como o tecido ósseo contíguo são erodidos pela inflamação sinovial, provocando deformações das articulações. Embora a coluna inferior seja poupada, o comprometimento cervical

também pode ocorrer, levando, potencialmente, à instabilidade da coluna. Nos casos com atividade alta, podem acontecer manifestações extra-articulares, como nódulos pulmonares, nódulos *reumatóides* subcutâneos (tipicamente presentes sobre as superfícies extensoras), inflamação ocular (inclusive esclerite) ou vasculite dos pequenos vasos.

## Tratamento

Na artrite reumatóide, o tratamento pronto e agressivo, para controlar a inflamação, pode tornar mais lenta ou mesmo deter a erosão articular progressiva. Vários medicamentos imunomoduladores têm mostrado benefícios no tratamento da artrite reumatóide. A via primária, através da qual o metotrexato — o agente mais comumente usada como terapia com agente único para a artrite reumatóide — age para diminuir a inflamação articular, ainda é assunto de debate. Uma hipótese sugere que o metotrexato induza à liberação local de adenosina, um mediador antiinflamatório de curta duração.

A artrite reumatóide é uma das primeiras condições nas quais os modificadores biológicos de vias patogênicas definidas, tais como a terapia anti-FNT-α, têm sido usados com sucesso para tratar a doença. Os inibidores do FNT-α (etanercept, infliximabe, adalimumabe) atuam seqüestrando-o ou por uma forma solúvel recombinante do receptor de FNT (etanercept) ou por anticorpos monoclonais ao FNT (infliximabe, adalimumabe). Embora esses agentes tenham alta probabilidade de conseguir benefício em pacientes com artrite reumatóide, seu uso ainda é limitado pelo alto custo e riscos potenciais de toxicidade associada às drogas (como suscetibilidade a infecções potencialmente fatais e indução de outras síndromes auto-imunes). Além disso, ainda que eles estejam entre os agentes mais potentes já descritos para o tratamento da artrite reumatóide, permanece havendo pacientes que falharão em apresentar remissão da doença, quando tratados apenas com o bloqueio do FNT. Como um princípio geral na terapia da artrite reumatóide, parece que o uso de agentes múltiplos com mecanismos (presumivelmente) diferentes e de ações complementares pode levar a benefício adicional.



## AUTO-AVALIAÇÃO

**14.** *No LES, quais são os antígenos contra os quais os anticorpos são direcionados?*

**15.** *Acredita-se que quantos* locus *genéticos diferentes confiram suscetibilidade ao LES? Quais são os mais fortes?*

**16.** *Qual se acredita ser a relação da apoptose com a iniciação do LES?*

**17.** *O que previne os indivíduos normais de serem imunizados por detritos das células em apoptose, e por que essa defesa do hospedeiro se rompe em pacientes com LES?*

**18.** *Quais são os três estímulos que, tipicamente, provocam exacerbações do LES?*

**19.** *No LES, que sistemas orgânicos são afetados de forma predominante?*



## ESTUDO DE CASOS

(Ver respostas no Cap. 25.)

*Jonathan Fuchs, MD, MPH*

### CASO 87

*Um homem de 58 anos de idade, com longa história de hipertensão essencial tratada e insuficiência renal leve, apresenta-se numa clínica de atendimento de urgência, queixando-se de dor no joelho direito. Seu médico de atendimento primário o tinha visto 1 semana antes e prescrito um diurético tiazídico para melhorar o controle de sua pressão sanguínea. Ele vinha sentindo-se bem até a noite anterior à visita à clínica, quando notou algum rubor e leve inchação de seu joelho. Foi dormir e acordou cedo por causa de edema e dor significativos. Só foi capaz de deambular com ajuda. Não tem história de traumatismo no joelho.*

*O exame físico confirmou a presença de um joelho direito edemaciado, que estava eritematoso e quente. À aspiração da articulação, foi colhido líquido sinovial copioso, turvo, amarelo-escuro. A análise microscópica demonstrou 30.000 leucócitos/μℓ, coloração pelo Gram-negativa e muitos cristais semelhantes a agulhas, negativamente birrefringentes, compatíveis com gota aguda.*

Questões

**A.** *Que fatores podem ter precipitado esse ataque de gota?*

**B.** *Descreva as vias inflamatórias envolvidas na gota aguda.*

**C.** *Que agentes o médico do atendimento de urgência deve considerar para o tratamento dessa crise de gota? Quais são seus mecanismos de ação?*

### CASO 88

*Uma professora de escola maternal, com 28 anos de idade, desenvolveu acentuada alteração da cor de sua urina (cor de Coca-Cola) 1 semana depois de ter contraído impetigo de um de seus alunos. Também se queixou de início recente de cefaléias generalizadas e retenção de líquido nas pernas. O exame físico revelou tensão arterial de 158/92, pústulas com crostas cor-de-mel em resolução no lado direito de sua face e pescoço, edema depressivo dos tornozelos de 1+ e ausência de sopro cardíaco. O exame sumário de urina revelou 2+ de proteína, bem como numerosas hemácias e cilindros hemáticos. Sua creatinina sérica mostrava-se elevada para 1,9 mg/dℓ. Os níveis séricos de complemento (CH50, C3 e C4) apresentavam-se baixos. Recebeu o diagnóstico de glomerulonefrite pós-estreptocócica.*

Questões

**A.** *Qual é a relação entre sua infecção cutânea e o desenvolvimento subseqüente de glomerulonefrite?*

**B.** *Descreva a patogênese desse distúrbio.*

**C.** *Qual é a história natural dessa forma de vasculite por complexos imunes?*

## CASO 89

*Uma mulher negra de 22 anos de idade, com história familiar de LES, relata artralgia intermitente em seus joelhos. Nega qualquer exantema facial, fotossensibilidade, dor torácica ou falta de ar. Está convicta de que tem lúpus e solicita que se façam exames de sangue para confirmação.*

Questões

**A.** *Que história adicional pode ser útil para dar suporte ao diagnóstico de lúpus como causa das artralgias dessa paciente?*

**B.** *Por que é essencial colher uma história sobre uso de medicamentos, ao considerar esse diagnóstico?*

**C.** *Descreva três mecanismos possíveis de lesão tecidual induzida por auto-anticorpos no LES.*

**D.** *Descreva a história natural dessa doença. Que estímulos têm sido implicados nas crises que ocorrem em sua evolução?*

# BIBLIOGRAFIA


### Geral

Ali H *et al*: Mechanisms of inflammation and leukocyte activation. Med Clin North Am 1997;81:1.

Lanzavecchia A: How can cryptic epitopes trigger autoimmunity? J Exp Med 1995;181:1945.

Sercarz EE *et al*: Dominance and crypticity of T cell antigenic determinants. Ann Rev Immunol 1993;11:729.

### Gota

Bieber JD, Terkeltaub RA: Gout: On the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. Arthritis Rheum 2004;50:2400.

Kelley WN, Wortmann RL: Gout and hyperuricemia. In: *Textbook of Rheumatology,* 5th ed. Kelley WN *et al* (editors). Saunders, 1997.

Roubenoff R *et al*: Incidence and risk factors for gout in white men. JAMA 1991;266:3004.

### Vasculite

Fauci AS *et al*: The spectrum of vasculitis: Clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. Ann Intern Med 1978;89:660.

Sneller MC, Fauci AS: Pathogenesis of vasculitis syndromes. Med Clin North Am 1997;81:221.

### Lúpus eritematoso sistêmico

Botto M *et al*: Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. Nat Genet 1998;19:56.

Casciola-Rosen L, Rosen A: Clearing the way to mechanisms of autoimmunity. Nat Med 2001;7:664

Clynes R *et al*: Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. Science 1998;279:1052.

Klippel JH: Systemic lupus erythematosus: Demographics, prognosis, and outcome. J Rheumatol 1997;48:67.

Pascual V *et al*: The central role of dendritic cells and interferonalpha in SLE. Curr Opin Rheumatol 2003;15:548.

Salmon JE *et al*: Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans. J Clin Invest 1996;97:1348.

### Síndrome de Sjögren

Gordon TP *et al*: Autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: New insights into mechanisms of autoantibody diversification and disease pathogenesis. Autoimmunity 2001;34:123.

Waterman SA *et al*: Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 2000;43:1647.

### Artrite reumatóide

Choy EHS, Panayi GS: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001;344:907.

Feldmann M, Maini RN: Anti-TNF-α therapy of rheumatoid arthritis: What have we learned? Annu Rev Immunol 2001;19:163.

# Respostas dos estudos de casos

# 25

*Eva M. Aagaard, MD e Jonathan D. Fuchs, MD, MPH*

## CASO 1

***A.*** Os quatro tipos de osteogênese imperfeita são o tipo I (leve), tipo II (perinatal, letal), tipo III (progressivo, deformador) e tipo IV (deformador com escleróticas normais). Todas as formas de osteogênese imperfeita caracterizam-se por aumento da suscetibilidade a fraturas ("ossos quebradiços"), mas há uma heterogenia fenotípica considerável mesmo dentro de cada subtipo. Aproximadamente 25% dos casos de osteogênese imperfeita tipo I, ou tipo IV, representam mutações novas; nos restantes, a história e exame de outros membros da família revelam achados compatíveis com herança autossômica dominante. O tipo III também é transmitido como um traço autossômico dominante, embora possa, ocasionalmente, transmitir-se de maneira autossômica recessiva. O tipo II, a forma mais grave, geralmente ocorre como resultado de mutação dominante esporádica.

***B.*** A osteogênese imperfeita tipo II apresenta-se, ao nascimento (ou mesmo no útero), com múltiplas fraturas e deformidades ósseas, resultando em óbito na primeira infância, sendo, portanto, improvável de ocorrer em uma criança de 4 anos de idade. O tipo III apresenta-se, ao nascimento ou na primeira infância, com fraturas múltiplas — freqüentemente pré-natais — e deformidades ósseas progressivas. A ausência de fraturas pré-natais e de deformidades precoces, na história desse paciente, é mais sugestiva da osteogênese imperfeita tipo I ou IV. Estes indivíduos apresentam-se, na idade pré-escolar, com uma ou poucas fraturas de ossos longos em resposta a traumatismos mínimos, ou sem traumatismo, como verificado nesse caso. Os tipos I e IV da osteogênese imperfeita são diferenciados por sua gravidade clínica e pelo matiz das escleróticas. O tipo I tende a ser menos grave, com 10 a 20 fraturas durante a infância, e baixa estatura, porém com poucas ou sem deformidades. Esses pacientes tendem a apresentar escleróticas azuis. Os pacientes com osteogênese imperfeita tipo IV costumam ter mais fraturas, resultando em baixa significativa da estatura e deformidades leve a moderadas. Suas escleróticas são de cor normal ou cinzentas.

***C.*** Nos pacientes com osteogênese imperfeita tipo I, a incidência de fraturas diminui depois da puberdade, e os principais aspectos na vida adulta são a estatura levemente baixa, perda auditiva condutiva e, ocasionalmente, dentinogênese imperfeita (formação defeituosa de dentina no desenvolvimento dentário).

***D.*** O defeito fundamental, na maioria dos indivíduos com osteogênese imperfeita tipo I, é a síntese reduzida do colágeno tipo I, resultante de mutações com perda de função *COL1A1*. Vários defeitos moleculares em potencial são responsáveis por mutações *COL1A1* na osteogênese imperfeita tipo I, tais como alterações em uma região reguladora, levando a transcrição reduzida; anormalidades de cisão, causando a redução dos níveis de RNA em estado estacionário; e deleção total do gene *COL1A1*. Entretanto, em muitos casos o defeito subjacente é uma alteração em um só par de bases, que cria um códon de parada prematura (também conhecida como **"mutação *nonsense*"** [sem sentido]) nos éxons 6 a 49. Em um processo designado "decadência mediada por *nonsense*", precursores parcialmente sintetizados do mRNA, que portam o códon *nonsense*, são reconhecidos e degradados pela célula. Cada uma dessas mutações dá origem a mRNA grandemente reduzido (perda de função parcial) ou a nenhum mRNA (perda de função completa). Como o alelo *COL1A1* não-mutante continua a produzir mRNA em uma taxa normal (*i. e.*, não há compensação de dose), o estado heterozigoto, em mutação com perda total de função, resulta numa redução de 50% na taxa total de síntese do mRNA pró-α1(I), ao passo que o estado heterozigoto, em uma mutação com perda parcial de função, acarreta redução menos grave. A concentração reduzida de cadeias pró-α1(I) limita a produção de procolágeno tipo I, provocando tanto uma diminuição da quantidade de colágeno tipo I, estruturalmente normal, como um excesso de cadeias pró-α2(I) não-arrumadas, degradadas dentro da célula. O resultado final disso é a fragilidade óssea.

## CASO 2

***A.*** O retardamento mental associado ao X frágil é uma síndrome causada por mutação genética do cromossomo X. A mutação leva a falha de condensação na metáfase da região entre as bandas Xq27 e Xq28, aumentando, dessa forma, a "fragilidade" da região. A mutação aparece como amplificação de uma repetição $(CGG)_n$ dentro de uma região não-traduzida de um gene chamado *FMR1*, o qual codifica uma proteína de ligação com o RNA denominada FMR1. Contudo, em indivíduos acometidos, a amplificação do gene resulta em metilação de uma área conhecida como a ilha CpG, localizada em Xq27,3. Essa metilação previne a expressão da proteína FMR1.

A proteína FMR1 normalmente se expressa no cérebro e nos testículos. Assemelha-se a um grupo de proteínas designadas como hnRNPs (proteínas heterogêneas de ligação com o RNA nuclear), que funcionam no processamento ou transporte de precursores do mRNA nuclear. Acredita-se que a proteína FMR1 desempenhe um papel geral no metabolismo celular do RNA nuclear, mas somente nos tecidos nos quais é expressa primariamente (*i. e.*, o SNC e os testículos), o que explicaria, em parte, os sintomas de retardamento mental e os testículos aumentados. Não se sabe por que a ausência de expressão *FMR1* causa lassidão e hiperextensibilidade articular, bem como anormalidades faciais.

***B.*** O retardamento mental associado ao X frágil é uma doença ligada ao X. Considerando que uma criança do sexo masculino herda seu cromossomo X de sua mãe, esta é claramente a portadora da mutação.

A mãe e os avós do menino não demonstram o fenótipo de retardamento mental associado ao X frágil por causa dos processos de pré-mutação e impressão (*imprinting*) parental. Como já mencionado, a mutação no X frágil está associada à amplificação de um segmento de DNA contendo a seqüência $(CGG)_n$. Este segmento é altamente variável em comprimento. Em indivíduos que não são portadores nem acometidos, o número de repetições geralmente é menor que 50. Nos indivíduos do sexo masculino, transmissores, e nas portadoras, não-acometidas, do sexo feminino, o número de repetições em geral situa-se entre 70 e 100. Os alelos com 55 ou mais repetições são instáveis e, freqüentemente, exibem expansão depois da transmissão materna; geralmente, esses indivíduos são considerados portadores da pré-mutação. Não são afetados no fenótipo, mas as regiões são instáveis, e, quando transmitidas de geração em geração, tendem a sofrer amplificação para uma mutação completa. Embora os portadores da pré-mutação não desenvolvam uma síndrome FMR típica, estudos recentes indicam que portadores de pré-mutação do sexo feminino apresentam uma incidência de 20% de insuficiência ovariana prematura, ao passo que os portadores masculinos da pré-mutação têm um risco aumentado de uma síndrome de tremores e ataxia. Em ambos os casos, o mecanismo provavelmente é explicado por expansão somática da pré-mutação. As mutações completas, observadas em todos os indivíduos acometidos, sempre têm mais de 200 amplificações.

O fator mais importante, que determina se um alelo de pré-mutação está sujeito a amplificação, é o sexo do genitor que transmite tal alelo. O alelo de pré-mutação transmitido por uma mulher expande-se para uma mutação completa, com probabilidade proporcional ao comprimento da pré-mutação. Diferentemente, o alelo de pré-mutação transmitido por um homem raramente se expande para mutação completa, não importa o comprimento da pré-mutação. Este processo é chamado de *imprinting* parental. Assim, é provável que a mãe e o avô do menino sejam portadores de um alelo de pré-mutação e, portanto, não sejam acometidos, e que esse gene se tenha amplificado para mutação completa na transmissão para o menino.

***C.*** A chance de que sua criança que ainda não nasceu seja acometida depende do seu sexo. Se for um menino, a probabilidade de ser acometido será de 80%, aproximadamente, ao passo que se for uma menina, será de apenas 32%.

## CASO 3

***A.*** A síndrome de Down ocorre aproximadamente uma vez em cada 700 nascimentos vivos. Entre os aspectos comuns, estão incluídos atraso do desenvolvimento e do crescimento, cardiopatia congênita (50%), imunodeficiência, bem como feições faciais e deformações características, maiores e menores, tais como fendas palpebrais inclinadas para cima (82%), excesso de pele na nuca (81%), braquicefalia (75%), articulações hiperextensíveis (75%), ponte nasal achatada (68%), epicanto (59%), orelhas pequenas (50%) e linhas palmares transversais (53%).

***B.*** Há duas anormalidades genéticas principais, associadas à síndrome de Down. A anormalidade mais comum ocorre em crianças nascidas de pais com cariótipos normais, sendo causada por não-disjunção do cromossomo 21 durante a segregação meiótica, resultando em um cromossomo 21 extra ou na trissomia do 21, com 47 cromossomos no cariótipo. Alternativamente, a síndrome de Down pode ser causada por rearranjo do DNA, resultando em fusão do cromossomo 21 a um outro cromossomo acrocêntrico através de seu centrômero. Este cromossomo anormal é denominado cromossomo de translocação robertsoniana. Diferentemente daqueles com trissomia do 21, esses indivíduos têm 46 cromossomos no cariótipo, tipo de translocação que pode, às vezes, ser herdado de um portador parental.

Essas anormalidades genéticas resultam em um aumento de 50% na dosagem de genes para quase todos os genes do cromossomo 21. Em outras palavras, a quantidade de proteína produzida por todos ou quase todos os genes do cromossomo 21 é de 150% do normal, aproximadamente, na síndrome de Down. Os genes que têm sido demonstrados como contribuindo para o fenótipo da síndrome de Down incluem o gene que codifica a proteína amilóide encontrada nas placas senis da doença de Alzheimer e o que codifica a forma citoplasmática da superóxido dismutase, a qual desempenha um papel importante no metabolismo dos radicais livres.

***C.*** Não se sabe por que a idade materna avançada está associada a aumento de risco da síndrome de Down. Uma teoria sugere que anormalidades bioquímicas afetem a capacidade dos pares de cromossomos de se separar, e que essas anormalidades se acumulem ao longo do tempo. Como, no sexo feminino, o desenvolvimento das células germinativas está completo antes do nascimento, essas anormalidades bioquímicas são capazes de se acumular dentro das células ovo, à medida que a mãe envelhece, aumentando, assim, o risco de não-disjunção. Uma outra hipótese é que, com o aumento da idade da mulher, ocorram alterações estruturais, hormonais e imunológicas no útero, produzindo um ambiente menos capaz de rejeitar um embrião com desenvolvimento anormal. Por isso, um útero mais velho teria maior probabilidade de tolerar, até o termo, um concepto com trissomia do 21. Alternativamente, é possível que uma combinação desses e de outros fatores genéticos possa contribuir para a relação entre idade materna avançada e aumento da incidência da síndrome de Down.

## CASO 4

***A.*** O risco geral de fenilcetonúria é de aproximadamente 1:10.000, embora haja grande variabilidade geográfica e étnica. O risco mais alto ocorre entre judeus iemenitas (incidência de 1:5.000), ao passo que os norte-europeus desenvolvem a doença em uma taxa de 1:10.000, e os afro-americanos, de 1:50.000.

***B.*** O defeito primário na fenilcetonúria é o da fenilalanina hidroxilase, enzima responsável por converter a fenilalanina em tirosina, um aminoácido não-essencial. A tirosina é usada em múltiplos processos de biossíntese, como a síntese e metabolismo das proteínas, e os produtos destes processos, fumarato e acetoacetato, são utilizados na gliconeogênese. Quando não ocorre a hidroxilação da fenilalanina, esta se acumula e é transaminada para formar fenilpiruvato e, subseqüentemente, fenilacetato, ambos detectados em quantidades aumentadas no sangue e urina dos indivíduos com fenilcetonúria.

***C.*** As manifestações primárias da fenilcetonúria são retardamento mental moderado a grave, convulsões, atraso do crescimento, hipopigmentação e pele eczematosa.

Os níveis elevados de fenilalanina têm um efeito direto sobre a produção de energia, síntese protéica e homeostase dos neurotransmissores no cérebro em desenvolvimento. A fenilalanina também pode inibir o transporte dos aminoácidos neutros através da barreira hematencefálica, levando à deficiência

seletiva dos aminoácidos no liquor. Esses efeitos gerais sobre o metabolismo do SNC levam às manifestações neurológicas da fenilcetonúria.

A hipopigmentação na fenilcetonúria provavelmente é causada por um efeito inibidor do excesso de fenilalanina sobre a produção de dopaquinona nos melanócitos, o passo que limita a taxa de produção de melanina.

A fisiopatologia do eczema não é bem-compreendida, mas o distúrbio é verificado em vários outros erros inatos do metabolismo, nos quais as concentrações plasmáticas dos aminoácidos de cadeia ramificada estão elevadas.

***D.*** A fenilcetonúria geralmente é tratada mediante dieta com restrição de fenilalanina. Essa dieta começa logo após o nascimento, com o uso de fórmula semi-sintética baixa em fenilalanina, combinada com leite materno, e, empiricamente, busca-se manter os títulos plasmáticos de fenilalanina em um nível ≤ 1 mmol/ℓ. A dieta deve ser continuada indefinidamente. Como esse tratamento resulta em defeitos neuropsíquicos sutis e persistentes, os pesquisadores estão examinando opções alternativas, como a terapia gênica somática.

***E.*** Quando essa criança chegar à idade de ter filhos, deverá ser aconselhada sobre os riscos da fenilcetonúria materna. A síndrome, causada por exposição intra-uterina à hiperfenilalaninemia materna, manifesta-se por microcefalia, atraso do crescimento, cardiopatia congênita e grave atraso do desenvolvimento independentemente do genótipo fetal. A incidência pode ser reduzida pelo controle rigoroso das concentrações maternas de fenilalanina, desde antes da concepção até o nascimento, em níveis muito mais baixos do que os geralmente necessários para o tratamento pós-parto dos indivíduos acometidos por fenilcetonúria.

## CASO 5

***A.*** A causa mais provável das infecções recorrentes dessa criança é a doença por imunodeficiência combinada grave (DICG). Esses pacientes têm insuficiência completa ou quase completa do desenvolvimento dos componentes, tanto celulares como humorais, do sistema imunológico. A transferência transplacentária de imunoglobulina materna é insuficiente para proteger tais crianças de infecções, e, por esse motivo, elas apresentam infecções graves em uma idade muito tenra.

***B.*** A DICG é um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos e celulares, caracterizados por insuficiência de maturação das células-tronco linfóides, resultando em redução de números e função tanto dos linfócitos B como T, e hipogamaglobulinemia. Os defeitos genéticos e celulares podem ocorrer em muitos níveis diferentes, começando pelos receptores superficiais de membrana, mas também incluindo deficiências de transdução de sinal ou das vias bioquímicas metabólicas. Embora os diversos defeitos moleculares possam causar fenótipos clinicamente indistinguíveis, a identificação de mutações específicas permite um melhor aconselhamento genético, o diagnóstico pré-natal e a detecção de portadores.

O defeito genético mais comum é uma forma de DICG ligada ao X, na qual o defeito de maturação está, principalmente, na linhagem dos linfócitos T e deve-se a mutação pontual na cadeia γ do receptor da IL-2. Essa cadeia γ defeituosa é compartilhada pelos receptores para a IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, levando à disfunção de todos esses receptores de citocinas. O defeito de sinalização através do receptor da IL-7 parece bloquear a maturação normal dos linfócitos T. As respostas defeituosas da IL-2 inibem a proliferação das células T, B e NK, explicando os defeitos imunes combinados verificados em pacientes XDICG.

Vários defeitos herdados de modo autossômico têm sido identificados. Um defeito na cadeia α do receptor da IL-7 pode levar a uma forma autossômica recessiva da DICG, através de mecanismos similares à XDICG, mas com células NK intactas.

A forma autossômica recessiva alternativa da DICG é uma deficiência de ZAP-70, uma tirosinocinase importante para a função normal dos linfócitos T. A deficiência dessa tirosinocinase resulta em ausência total dos linfócitos T CD8 e em linfócitos T CD4 funcionalmente defeituosos, mas com atividade normal dos linfócitos B e NK. As deficiências tanto de $p56^{lck}$ como de Jak3 (Janus cinase 3) podem levar à DICG através de um sinal de transdução defeituoso; $p56^{lck}$ é um receptor das células T associado à tirosinocinase, essencial à diferenciação, ativação e diferenciação das células T. Jak3 é uma molécula sinalizadora associada a um receptor das citocinas. Finalmente, têm sido identificados pacientes com defeitos de produtos de genes ativadores da recombinação (*RAG-1* e *RAG-2*). RAG-1 e RAG-2 iniciam a recombinação das proteínas de ligação com antígenos, imunoglobulinas e receptores das células T. O defeito leva a deficiências de linfócitos T e B tanto quantitativas como qualitativas (funcionais).

***C.*** Sem tratamento, a maioria dos pacientes com DICG morre em 1 a 2 anos.

## CASO 6

***A.*** Os indivíduos com imunodeficiência variável comum (IVC) desenvolvem, comumente, infecções sinopulmonares recorrentes, tais como sinusite, otite média, bronquite e pneumonia. A bronquiectasia pode se desenvolver como conseqüência dessas infecções recorrentes. Eles também podem desenvolver má absorção GI por excesso de proliferação bacteriana ou por infecção crônica por *Giardia* no intestino delgado.

***B.*** A IVC é um distúrbio heterogêneo no qual a anormalidade imunológica primária é uma redução acentuada na produção de anticorpos com números normais ou reduzidos de células B circulantes, o que é causado, mais comumente, por defeito na diferenciação terminal dos linfócitos B em resposta a estímulos dependentes e independentes dos linfócitos T. Entretanto, tem sido demonstrado que defeitos no desenvolvimento dos linfócitos B ocorrem em qualquer estágio da via de maturação.

Aproximadamente em 80% dos pacientes o defeito é intrínseco da população de linfócitos B. Nos restantes, uma variedade de anormalidades das células T leva a defeitos imunes com prejuízo subseqüente da diferenciação das células B. A disfunção dos linfócitos T pode manifestar-se como aumento da atividade supressora deles, diminuição da produção de citocinas, síntese deficiente dos fatores de crescimento dos linfócitos B, expressão defeituosa dos genes das citocinas nas células T, mitogênese da célula T diminuída e deficiência da função das células matadoras ativada pelas linfocinas.

***C.*** Os indivíduos com IVC têm maior risco de distúrbios auto-imunes e neoplasias malignas. Os distúrbios auto-imunes verificados mais comumente em associação à IVC são a púrpura trombocitopênica imune, anemia hemolítica e artrite soronegativa simétrica. As neoplasias malignas associadas à IVC são os linfomas, carcinoma gástrico e cânceres de pele.

***D.*** O tratamento é principalmente sintomático juntamente com reposição de imunoglobulinas mediante infusões mensais de IGIV.

## CASO 7

***A.*** A pneumonia por *Pneumocystis* verifica-se comumente na AIDS. Um teste de anticorpos para HIV-1 deve ser obtido sempre que se suspeite do diagnóstico de *Pneumocystis jiroveci*.

***B.*** A AIDS é a conseqüência de infecção com HIV-1, um retrovírus, o qual infecta múltiplas linhagens celulares, como os linfócitos, monócitos, macrófagos e células dendríticas. Com a infecção pelo HIV há redução absoluta dos linfócitos T CD4, um déficit acompanhante da função deles, e aumento associado dos linfócitos T citotóxicos CD8 (CTL). Em adição aos defeitos imunológicos mediados por células, a função dos linfócitos B é alterada, de modo que muitos indivíduos infectados têm hipergamaglobulinemia acentuada, mas respostas de anticorpos específicos deficientes. A imunossupressão resultante predispõe os pacientes à constelação de infecções oportunistas que caracteriza a AIDS.

A perda de células CD4, verificada na infecção pelo HIV, resulta de múltiplos mecanismos, tais como (1) destruição autoimune, (2) infecção e destruição direta pelo vírus, (3) fusão e formação de células gigantes multinucleadas, (4) toxicidade de proteínas virais para os linfócitos T CD4 e precursores hematopoiéticos, e (5) apoptose (morte celular programada).

***C.*** As manifestações clínicas da infecção pelo HIV e AIDS são a conseqüência direta da imunossupressão progressiva e grave, podendo ser correlacionadas com o grau de destruição dos linfócitos T CD4. A infecção pelo HIV pode apresentar-se como síndrome febril aguda e autolimitada, seguida freqüentemente por um período longo, clinicamente silencioso, algumas vezes associado à linfadenopatia generalizada. O tempo de evolução da doença pode variar; a maioria dos indivíduos permanece assintomática por 5 a 10 anos. Aproximadamente 70% dos indivíduos infectados pelo HIV desenvolverão AIDS depois de uma década de infecção. Cerca de 10% dos infectados manifestarão rápida progressão para a AIDS em 5 anos após a infecção. Uma minoria dos indivíduos é composta de "não-progressivos a longo prazo". Fatores genéticos, respostas imunes citotóxicas do hospedeiro, bem como carga viral e virulência parecem ter impacto sobre a suscetibilidade a infecções e velocidade de progressão da doença.

À medida que a contagem de CD4 declina, a incidência de infecções aumenta. Nas contagens de CD4 entre 200/μℓ e 500/μℓ, os pacientes ficam em maior risco de infecções bacterianas, como pneumonia e sinusite. À proporção que as contagens CD4 continuam a cair — geralmente abaixo de 250/μℓ —, vão se tornando em alto risco de infecções oportunistas, tais como pneumonia por *Pneumocystis*, candidíase, toxoplasmose, meningite criptocócica, retinite por citomegalovírus (CMV) e infecção pelo complexo *Mycobacterium avium*. Os indivíduos infectados pelo HIV também ficam em risco aumentado para certas neoplasias malignas, como o sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin, linfoma primário do SNC, carcinoma cervical invasivo e carcinoma anal das células escamosas. Outras manifestações da AIDS consistem em complexo demencial da AIDS, neuropatia periférica, artrites monoarticulares e poliarticulares, febres inexplicáveis e perda ponderal.

## CASO 8

***A.*** A apresentação desse paciente é característica de endocardite infecciosa não-tratada, uma infecção das valvas cardíacas. O fator predisponente mais comum é a presença de valvas cardíacas anormais, relacionada com cardiopatia reumática, prolapso da valva mitral com sopro audível, cardiopatia congênita, valva protética ou endocardite prévia. O uso de drogas injetáveis também é um fator de risco importante para essa doença. A história do paciente, de doença significativa quando criança após inflamação de garganta, sugere a possibilidade de cardiopatia reumática.

***B.*** Os agentes infecciosos mais comuns, que causam endocardite de valva natural, são bactérias Gram-positivas, como estreptococos *viridans*, *S. aureus* e enterococos. Dada a história de tratamento dentário recente, o patógeno mais provável nesse paciente seria o estreptococo *viridans*, o qual faz parte da flora normal da boca, que pode passar transitoriamente pelo sangue depois de terapia odontológica.

***C.*** Os fatores hemodinâmicos que predispõem os pacientes ao desenvolvimento de endocardite são (1) corrente em jato de alta velocidade, causando fluxo turbulento, (2) fluxo de câmara de alta pressão para uma de baixa pressão e (3) orifício relativamente estreito, separando duas câmaras, que crie um gradiente de pressão. As lesões de endocardite tendem a se formar na superfície da valva, na câmara cardíaca de pressão mais baixa. O endotélio lesionado, predisposto, de uma valva anormal — ou o endotélio danificado por uma corrente em jato — promove o depósito de fibrina e plaquetas, formando vegetações estéreis. Quando ocorre bacteriemia, tal como após tratamento dentário, microrganismos podem ser depositados sobre essas vegetações estéreis (Fig. 4.5). Uma vez infectadas, as lesões continuam a crescer através do depósito adicional de plaquetas e fibrina. Tais vegetações atuam como um santuário contra os mecanismos de defesa do hospedeiro, tais como a fagocitose e lise mediada pelo complemento. É por esse motivo que a administração prolongada de antibióticos bactericidas e a possível intervenção operatória são necessárias à cura.

***D.*** As pápulas dolorosas encontradas nas almofadas dos dedos e artelhos desse homem são nódulos de Osler. Pensa-se que sejam causados pelo depósito de complexos imunes na pele. Acredita-se que as máculas hemorrágicas indolores (lesões de Janeway) e as hemorragias semelhantes a estilhaço resultem de microêmbolos das vegetações cardíacas.

***E.*** Além dos sintomas descritos nesse homem (febre, calafrios, sudorese noturna, mal-estar geral, manchas de Roth, lesões de Janeway, hemorragias em estilhaço e nódulos de Osler), os pacientes com endocardite infecciosa podem desenvolver queixas multissistêmicas, tais como cefaléias, dor nas costas, sintomas neurológicos focais, falta de ar, edema pulmonar, dor torácica, tosse, redução do débito urinário, hematúria, dor nos flancos, dor abdominal e outras. Tais sintomas e sinais refletem (1) alterações hemodinâmicas pelo dano valvar, (2) lesões de órgãos-fim pelos êmbolos sépticos (a endocardite do lado direito causa êmbolos para os pulmões; a do lado esquerdo causa êmbolos para o cérebro, baço, rins, trato GI e extremidades), (3) depósito de complexos imunes, causando glomerulonefrite aguda, e (4) bacteriemia persistente e semeadura distal da infecção, resultando em formação de abscessos.

A morte em geral é causada por colapso hemodinâmico após a ruptura da valva aórtica ou mitral, ou por êmbolos sépticos para o SNC, causando abscessos cerebrais ou aneurismas micóticos com a resultante hemorragia intracraniana. Os fatores de risco para um resultado fatal incluem comprometimento cardíaco do lado esquerdo, causas bacterianas que não *S. viridans,* outras doenças associadas, complicações da endocardite (insuficiência cardíaca congestiva, abscesso de anel valvar ou doença embólica) e, em um estudo, tratamento clínico sem cirurgia valvar.

## CASO 9

***A.*** O diagnóstico mais provável nesse paciente é meningite. A natureza aguda e a gravidade da apresentação são mais compatíveis com uma causa bacteriana piogênica, embora causas virais, micobacterianas e fúngicas também devam ser consideradas. Em adultos, os patógenos bacterianos mais prováveis são a *N. meningitidis* e *S. pneumoniae*. Em recém-nascidos, os patógenos mais comuns são aqueles aos quais o infante é exposto no canal geniturinário materno, como a *E. coli* e outros bacilos Gram-negativos, estreptococos do grupo B e outros, bem como *L. monocytogenes*. Entre 3 meses e 15 anos de idade, a *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* são os agentes patogênicos mais freqüentes. O *H. influenzae*, antigamente a causa mais comum de meningite nessa faixa etária, atualmente é uma preocupação primária na criança não-imunizada.

***B.*** A maioria dos casos de meningite bacteriana começa com a colonização da nasofaringe do hospedeiro (Fig. 4.7, painel A), seguida por invasão local do epitélio mucoso e bacteriemia subseqüente (Fig. 4.7, painel B). Segue-se lesão das células do endotélio cerebral, o que resulta em aumento da permeabilidade da barreira hematencefálica, facilitando a invasão das meninges (Fig. 4.7, painel C). A resposta inflamatória resultante, no espaço subaracnóideo, causa edema cerebral, vasculite e infarto, levando, finalmente, à diminuição do fluxo do líquido cerebroespinhal, hidrocefalia, edema cerebral progressivo, aumento da pressão intracraniana e redução do fluxo sanguíneo cerebral (Fig. 4.8).

Os patógenos bacterianos responsáveis por meningite possuem várias características que facilitam os passos recém-listados. A colonização nasal é facilitada por pêlos na superfície bacteriana de *N. meningitidis* que ajudam na adesão à mucosa. A *N. meningitidis, H. influenzae* e *S. pneumoniae* também produzem proteases IgA, que clivam IgA, o tipo de anticorpo responsável por inibir a aderência de patógenos à superfície mucosa. Ao clivar o anticorpo, as bactérias são capazes de se evadir desse importante mecanismo de defesa do hospedeiro. Além disso, a *N. meningitidis, H. influenzae* e *S. pneumoniae* freqüentemente são bactérias encapsuladas, o que pode ajudá-las na colonização da orofaringe bem como na invasão sistêmica. A cápsula inibe a fagocitose pelos neutrófilos e resiste à atividade bactericida clássica mediada pelo complemento, aumentando a sobrevivência e replicação das bactérias.

Permanece obscuro como os patógenos bacterianos ganham acesso ao SNC. Pensa-se que células do plexo coróide possam conter receptores para eles, facilitando seu movimento dentro do espaço subaracnóideo. Estando o agente patogênico bacteriano no espaço subaracnóideo, os mecanismos de defesa do hospedeiro mostram-se inadequados para controlar a infecção. Componentes da superfície subcapsular das bactérias, tais como a parede celular e o lipopolissacarídio, provocam uma resposta inflamatória acentuada, mediada pela IL-1, IL-6, metaloproteinases e FNT. Apesar da indução de marcante resposta inflamatória e de leucocitose, há relativa falta de opsonização e atividade bactericida, de tal forma que as bactérias são maldepuradas do líquido cerebroespinhal. A resposta inflamatória do hospedeiro, com liberação das citocinas e enzimas proteolíticas, leva à perda da integridade da membrana com resultante tumefação celular e edema cerebral, contribuindo para muitas das conseqüências fisiopatológicas dessa doença.

***C.*** O edema cerebral pode ser de origem vascular, citotóxica ou intersticial. O edema cerebral vascular é causado, principalmente, pelo aumento da permeabilidade da barreira hematencefálica, que ocorre quando as bactérias invadem o líquido cerebroespinhal. O edema cerebral citotóxico resulta de tumefação dos elementos celulares do cérebro, o que acontece por causa de fatores tóxicos liberados pelas bactérias e neutrófilos. O edema intersticial é devido à obstrução do fluxo do liquor.

***D.*** Em qualquer paciente com suspeita de meningite bacteriana, devem ser feitas punção lombar com coloração pelo Gram e cultura do líquido cerebroespinhal. Se houver preocupação com um problema neurológico focal — tal como pode ocorrer com um abscesso —, deverá ser realizada uma TC, ou RM, do cérebro, antes de fazer a punção lombar.

O tratamento antibiótico deverá ser iniciado imediatamente, sem esperar pelo estudo de imagem ou pela punção lombar, se houver previsão de demora desses procedimentos. A importância da resposta imunológica no desencadeamento do edema cerebral tem levado pesquisadores a estudar o papel dos medicamentos antiinflamatórios coadjuvantes para a meningite bacteriana. Já se demonstrou que o uso de corticosteróides diminuiu o risco de perda auditiva neurossensorial em crianças com meningite por *H. influenzae* e a mortalidade entre adultos com meningite pneumocócica; entretanto, as indicações clínicas para o uso de esteróides na meningite permanecem controversas.

## CASO 10

***A.*** O paciente descrito nesse caso tem infecção moderadamente grave e diagnóstico de DPOC subjacente, requerendo hospitalização, mas não internamento em UTI. Os agentes patogênicos mais prováveis são o *S. pneumoniae, H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis.* Outros patógenos em potencial são o *M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila* e vírus respiratórios (Quadros 4.8 e 4.9). Tuberculose e fungos também devem ser considerados, embora sejam menos prováveis nesse caso, com apresentação tão aguda. Os anaeróbios também são improváveis sem história de uso abusivo de substâncias ou estado recente de depressão mental. Se o paciente necessitasse de internação em UTI, os patógenos atípicos, *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*, seriam muito menos prováveis, e *S. aureus* e *P. aeruginosa* deveriam ser acrescentados ao diagnóstico diferencial, particularmente se ele houvesse sido hospitalizado recentemente.

***B.*** Os patógenos pulmonares alcançam os pulmões por uma dessas quatro vias: (1) inalação, (2) aspiração de conteúdo das vias respiratórias superiores, (3) propagação ao longo da superfície da membrana mucosa e (4) disseminação hematogênica.

***C.*** Os mecanismos normais de defesa pulmonar antimicrobiana (Fig. 4.9) incluem os seguintes: (1) filtração aerodinâmica por sujeição do ar entrante à turbulência nas passagens nasais e, em seguida, alterações abruptas na direção do jato de ar, quando ele se move através da faringe e da árvore traqueobrônquica; (2) o reflexo da tosse, para remover material aspirado, excesso de secreções e corpos estranhos; (3) o sistema de transporte mucociliar, movimentando a camada de muco para cima, para a laringe; (4) as células fagocitárias, como os macrófagos e PMN alveolares, assim como as respostas imunológicas humorais e celulares, que ajudam a eliminar os patógenos; e (5) as secreções pulmonares contendo surfactante, lisozima e proteínas de captação do ferro, que auxiliam ainda mais na morte das bactérias.

***D.*** Os fatores de risco comuns do hospedeiro são os seguintes: (1) estado de imunodepressão, resultando em disfunção imune e aumento do risco de infecções; (2) doença pulmonar

crônica, que causa a diminuição da limpeza mucociliar; (3) alcoolismo, ou outra redução do nível de consciência, que aumente o risco de aspiração; (4) uso abusivo de drogas injetáveis, que aumenta o risco de disseminação hematogênica de patógenos; (5) exposição ambiental ou a animais, resultando em inalação de agentes patogênicos específicos; (6) residência em instituição, com seu risco associado de microaspiração, e exposição por instrumentação (cateteres e intubação); e (7) infecção recente por *influenza*, levando à lesão do epitélio respiratório, disfunção ciliar e inibição dos PMN. Esse paciente tem história de doença pulmonar crônica, aumentando seu risco de infecção, e possui imunodepressão pelo uso de corticosteróides para a DPOC.

## CASO 11

***A.*** Há três modos primários de transmissão de agentes patogênicos que causam diarréia infecciosa. Patógenos, tais como *Vibrio cholerae*, são veiculados pela água e transmitidos por suprimento de água contaminado. Vários agentes patogênicos, como o *Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus*, são transmitidos por alimentos contaminados. Finalmente, alguns patógenos, tais como a *Shigella* e *Rotavirus*, são transmitidos por contágio de pessoa a pessoa, ocorrendo, por isso, comumente em ambientes de instituições, tais como creches.

***B.*** A descrição da diarréia dessa paciente como profusa e aquosa sugere localização da infecção no intestino delgado, local significativo do transporte de eletrólitos e fluidos. A perturbação deste processo leva à produção de diarréia aquosa e profusa, como verificada nesse paciente.

***C.*** A causa mais provável de diarréia na paciente, que regressou do México recentemente, é a *E. coli* enterotoxigênica (ECE), a causa mais comum de diarréia do viajante. A diarréia resulta da produção de duas enterotoxinas que "envenenam" as células do intestino delgado, causando diarréia aquosa. A ECE produz tanto uma toxina termolábil como uma termoestável. A enterotoxina termolábil ativa a adenililciclase e a formação de cAMP, que estimulam a secreção de água e eletrólitos pelas células endoteliais intestinais. A toxina termoestável produzida pela ECE resulta em ativação da guanililciclase, o que também causa diarréia aquosa.

## CASO 12

***A.*** Os fatores que contribuem para a sepse relacionada com a internação em hospital são os equipamentos de monitoração invasivos, os cateteres de permanência, os procedimentos cirúrgicos extensos e o crescente número de pacientes imunodeprimidos.

***B.*** A sepse geralmente se inicia como infecção localizada. Em seguida, as bactérias podem invadir a corrente sanguínea diretamente (levando a bacteriemia e hemoculturas positivas) ou se proliferar localmente e liberar toxinas no sangue. As bactérias Gram-negativas contêm uma endotoxina, o componente lipídico A do complexo lipopolissacarídio-fosfolipídio-proteína, presente na parte exterior da membrana celular. A endotoxina ativa a cascata da coagulação, o sistema complemento e o sistema cinina, assim como promove a liberação de vários mediadores do hospedeiro, tais como as citocinas, fator ativador das plaquetas, endorfinas, fator relaxante derivado do endotélio, metabólitos do ácido araquidônico, fatores depressores do miocárdio, óxido nítrico e outros. Quando a sepse persiste, a imunodepressão do hospedeiro desempenha um papel fundamental. Estímulos específicos, tais como o microrganismo, o inóculo e o local da infecção, estimulam as **células CD4** a secretar citocinas ou com propriedades inflamatórias (célula T auxiliar do tipo 1) ou antiinflamatórias (célula T auxiliar do tipo 2) (Fig. 4.11). Entre os pacientes que falecem por sepse, há uma perda significativa de células essenciais à resposta imune adaptativa (linfócitos B, células T CD4 e células dendríticas). Pensa-se que a **apoptose** desempenhe um papel-chave na diminuição dessas linhagens celulares e regule para baixo as células imunológicas sobreviventes.

***C.*** Um estado circulatório hiperdinâmico, descrito como **choque distributivo**, para enfatizar a má distribuição do fluxo sanguíneo nos vários tecidos, é o achado hemodinâmico comum na sepse. A liberação de substâncias vasoativas (como o óxido nítrico) resulta na perda dos mecanismos normais de auto-regulação vascular, provocando desequilíbrios no fluxo sanguíneo, com desvios regionais e baixa relativa da perfusão de alguns órgãos. Também ocorre a depressão do miocárdio, com redução das frações de ejeção tanto do ventrículo esquerdo como do direito, e aumento dos volumes telediastólico e telessistólico. Essa depressão miocárdica tem sido atribuída a efeitos tóxicos diretos do óxido nítrico, FNT-$\alpha$ e IL-1, o que pode prosseguir para hipotensão refratária, resultando em baixa perfusão e lesão de órgãos.

***D.*** A insuficiência orgânica resulta de uma combinação de perfusão reduzida e lesão microvascular, induzida pelas respostas inflamatórias, local e sistêmica, a infecção. A má distribuição do fluxo sanguíneo é acentuada pela redução da capacidade de mudar de forma dos eritrócitos, com obstrução microvascular. A agregação dos neutrófilos e plaquetas também pode reduzir o fluxo sanguíneo. A saída de neutrófilos da margem do endotélio vascular resulta em maior liberação dos mediadores inflamatórios e subseqüente migração de neutrófilos para os tecidos. Componentes do sistema complemento são ativados, atraindo mais neutrófilos e liberando substâncias localmente ativas, tais como as prostaglandinas e leucotrienos. O resultado líquido de todas essas alterações é o colapso microvascular e, finalmente, falência orgânica.

***E.*** O prognóstico da sepse depende do número de órgãos que entram em falência, com uma taxa de letalidade de 70% nos pacientes que desenvolvem insuficiência de três ou mais sistemas orgânicos.

## CASO 13

***A.*** Pensa-se que os adenomas estejam relacionados com o carcinoma colorretal por meio de alterações genéticas em degraus (ou golpes), representando os adenomas uma lesão pré-cancerosa que pode progredir para o câncer. Acredita-se que alterações genéticas em degraus, incluindo tanto ativação de oncogenes como inativação de genes supressores de tumor, resultem em mudanças fenotípicas que progridem para neoplasia.

***B.*** Duas linhas principais de evidências dão suporte ao modelo de alterações genéticas em degraus no câncer do cólon. (1) Sabe-se que as síndromes do câncer do cólon familiar resultam de mutações na linha germinativa, implicando causa ligada ao genoma. A polipose adenomatosa familiar é o resultado de mutação do gene *APC*, ao passo que o carcinoma colorretal hereditário sem polipose está associado a mutações nos genes de reparo do DNA *hMSH2* e *hMLH1*. (2) É sabido que vários fatores ligados a risco aumentado de câncer do cólon são carcinogênicos. Substâncias derivadas da flora bacteriana do

cólon, de alguns alimentos, ou metabólitos endógenos são mutagênicos conhecidos. Os níveis dessas substâncias podem ser diminuídos pela ingestão de dieta pobre em gorduras e rica em fibras. Estudos epidemiológicos sugerem que tal mudança na dieta reduz o risco de câncer do cólon.

***C.*** O defeito molecular mais precoce, na patogênese desse tipo de câncer, é a aquisição de mutações somáticas no gene *APC*, na mucosa normal do cólon. Esse defeito causa anormalidade na regulação da betacatenina, que leva a proliferação celular anormal e aos passos iniciais na formação do tumor. Defeitos subseqüentes na via de sinalização do TGF-β desativam essa importante via inibidora de crescimento e levam à maior proliferação da mucosa tumoral bem como ao desenvolvimento de adenomas pequenos. A ativação mutacional do gene *K-ras* provoca ativação constitutiva de uma via sinalizadora de proliferação importante e é comum nesses estágios, o que aumenta mais ainda o potencial proliferativo das células tumorais adenomatosas. A deleção, ou a perda de expressão, do gene *DCC* é comum na progressão para cânceres invasivos do cólon. A proteína DCC é uma proteína transmembrana da superfamília das imunoglobulinas e pode ser um receptor para certas moléculas extracelulares que guiam o crescimento das células ou a apoptose. A desativação mutacional de *p53* é, também, um passo comumente observado no desenvolvimento de câncer invasivo do cólon verificado na fase tardia dos adenomas, bem como na fase inicial dos cânceres invasivos, e leva à perda de um ponto de verificação importante no ciclo celular, assim como à incapacidade de ativar as vias de apoptose dependentes de p53. Em paralelo a essas anormalidades seqüenciais na regulação da proliferação celular, os cânceres do cólon também adquirem defeitos em mecanismos que protegem a estabilidade genômica, geralmente envolvendo mutações em genes de reparo malcombinados ou genes que previnem a instabilidade cromossômica, como *MSH2, MLH1, PMS1* e *PMS2*. Mutações da linha germinativa nesses genes causam a síndrome do câncer colorretal hereditário sem polipose (CCHSP). Os cânceres do cólon não-hereditários desenvolvem instabilidade genômica através de defeitos nos genes de instabilidade cromossômica (IC). Os defeitos nesses genes levam ao ganho ou perda de grandes segmentos ou de cromossomos inteiros durante a replicação, causando aneuploidia.

***D.*** No início da progressão da displasia, a desintegração da arquitetura resulta na formação de vasos sanguíneos novos e frágeis, bem como na destruição dos vasos existentes. Essas mudanças freqüentemente ocorrem antes da invasão da membrana basal e, portanto, antes da progressão para a formação real de um câncer. Tais vasos friáveis podem causar sangramento microscópico, o que pode ser pesquisado pelo teste de sangue oculto nas fezes, uma ferramenta importante na detecção precoce de lesões pré-cancerosas e cancerosas do cólon.

## CASO 14

***A.*** O câncer testicular origina-se de elementos germinativos dentro dos testículos. As células germinativas dão origem aos espermatozóides e teoricamente podem reter a capacidade de se diferenciar em qualquer tipo de célula. Testemunha-se a natureza pluripotente dessas células na produção de teratomas maduros. Tais tumores benignos contêm, freqüentemente, elementos maduros das 3 camadas de células germinativas, inclusive cabelos e dentes.

***B.*** Durante a embriogênese precoce, o epitélio da linha germinativa migra ao longo da linha média do embrião. Essa migração é seguida pela formação da crista urogenital e, finalmente, agregação de células germinativas, para formar os testículos e ovários. O padrão de migração do epitélio da linha germinativa prediz a localização de neoplasias testiculares extragonadais, encontradas no eixo da linha média na parte inferior do crânio, no mediastino e no retroperitônio.

***C.*** Podem-se monitorar as concentrações séricas de proteínas expressas durante o desenvolvimento embrionário ou trofoblástico, para acompanhar a progressão do tumor e a resposta ao tratamento. Essas proteínas incluem a α-fetoproteína e gonadotrofina coriônica humana.

## CASO 15

***A.*** A teoria de que a estimulação ou a modulação imunológicas crônicas possam desempenhar um papel inicial na formação dos linfomas é apoiada por várias observações. A imunossupressão iatrogênica, como verificada nessa paciente e em outros pacientes com transplantes, pode aumentar o risco de linfoma das células B, possivelmente associado a infecção por vírus Epstein-Barr. Um risco aumentado de linfoma também ocorre em outros pacientes imunodeprimidos, tais como aqueles com AIDS ou doenças auto-imunes.

***B.*** Essa paciente teve um diagnóstico de linfoma das células foliculares clivadas, um linfoma bem-diferenciado ou de baixo grau. Os linfomas de baixo grau retêm a morfologia e padrões de expressão genética dos linfócitos maduros, inclusive marcadores de superfície celular, tais como a imunoglobulina, no caso dos linfócitos B. Sua evolução clínica geralmente é mais favorável, sendo caracterizada por lenta velocidade de crescimento. Entretanto, paradoxalmente, tais linfomas tendem a se apresentar em estágio mais avançado, como nesse caso.

***C.*** Os linfomas foliculares surgem dos linfoblastos da linhagem das células B. São anormalidades cromossômicas comuns as translocações do cromossomo 14, como t(14;18), t(11;14) e t(14;19). A translocação t(14;18) resulta em um gene de fusão conhecido como IgH; *bcl-2*, que justapõe o amplificador da cadeia pesada da imunoglobulina sobre o cromossomo 14, em frente do gene *bcl-2* sobre o cromossomo 18. Isso resulta na expressão amplificada de uma proteína interna das mitocôndrias, codificada pelo *bcl-2*, da qual se descobriu que inibe o processo natural de morte celular ou apoptose. A apoptose é necessária para remover certos clones linfóides cuja função não é necessária. A inibição deste processo provavelmente contribui para a proliferação de células de linfoma.

***D.*** Os sintomas de febre e perda ponderal desse paciente são conhecidos como sintomas B. Pensa-se que sejam mediados por uma variedade de citocinas produzidas pelas células do linfoma, ou que possam ocorrer como uma reação das células imunes normais ao linfoma. Duas citocinas comumente implicadas são a IL-1 e a FNT-α.

## CASO 16

***A.*** A causa mais provável da anemia desse paciente é a deficiência de ferro. A anemia por carência de ferro é a forma mais comum de anemia. Nas nações desenvolvidas, resulta, primariamente, de perda de ferro, quase sempre através da perda de sangue. Em homens e em mulheres na pós-menopausa, o mais comum é que o sangue seja perdido pelo trato GI, como nesse caso. Em mulheres na pré-menopausa, a perda sanguínea menstrual é uma causa importante de deficiência de ferro.

Nesse homem, não há sintomas de sangramento intestinal significativo, que se manifestaria como sangue vivo (hematoquezia) ou sangue metabolizado (melena, geralmente descrita como fezes de cor preta) nas fezes, e ele não tem queixas GI, o que torna menos provável alguns dos distúrbios GI benignos, tais como úlcera péptica, malformações arteriovenosas e angiodisplasias. Não apresenta sintomas de doença intestinal inflamatória, tais como diarréia ou dor abdominal. Surge, assim, a preocupação com possível neoplasia maligna, particularmente câncer do cólon.

***B.*** A perda de sangue resulta em anemia por redução da síntese da heme. Com a perda de sangue, vem a perda de ferro, o íon central da molécula transportadora de oxigênio, a heme. Quando há deficiência férrica, o passo final na síntese da heme, durante o qual o ferro ferroso é inserido na protoporfirina IX, é interrompido, resultando em síntese inadequada da heme. A biossíntese da globina é inibida pela deficiência de heme através de um **inibidor de translação regulado por heme (ITRH)**. A atividade elevada do ITRH (em conseqüência da deficiência de heme) inibe um fator-chave de iniciação de transcrição para a síntese da heme, eIF2. Assim, há tanto menos heme como há cadeias de globina mais escassas em cada precursor da célula vermelha, o que é uma causa direta de anemia, diminuição da concentração de hemoglobina no sangue.

***C.*** Nesse homem, por ele estar sintomático, é provável que o esfregaço de sangue periférico seja significativamente anormal. Quando cai a concentração de hemoglobina nos eritrócitos, estes adquirem o aspecto clássico de células microcíticas (pequenas) e hipocrômicas (pálidas). Também há uma tendência para anisocitose (variação de tamanho) e poiquilocitose (variação de forma), com células em alvo. As células em alvo ocorrem por causa do excesso relativo de membrana do eritrócito em comparação com a quantidade de hemoglobina dentro da célula, levando a uma "embolação" da membrana no centro.

***D.*** Podem ser pedidos exames laboratoriais para confirmar o diagnóstico. O teste mais comumente solicitado é a ferritina sérica, a qual, se baixa, é diagnóstica de deficiência de ferro. Contudo, os resultados podem ser ilusórios na presença de inflamação aguda, ou crônica, e de moléstia grave. Como a ferritina é um reagente de fase aguda, pode se elevar nessas condições, resultando em um nível de ferritina normal. Os níveis de ferro sérico e de transferrina também podem ocasionar equívocos, porque caem não apenas na anemia mas também em muitas outras enfermidades. Entretanto, na deficiência de ferro, tipicamente os níveis de ferro sérico ficam baixos, ao passo que a capacidade total de ligação de ferro (CTLF) é elevada. A proporção de ferro sérico para CTLF é menor que 20% na deficiência de ferro não-complicada. O receptor de transferrina (solúvel) no soro (RT), liberado por precursores eritróides, encontra-se elevado na deficiência de ferro. Uma proporção alta do RT para a ferritina poderá predizer deficiência de ferro, quando a ferritina não estiver baixa em níveis diagnósticos.

Ocasionalmente, quando os exames de sangue forem ilusórios, realizar-se-á uma biopsia da medula óssea, para examinar os estoques de ferro. Normalmente, o ferro é armazenado como ferritina nos macrófagos da medula óssea, sendo corado em azul pela coloração com azul da Prússia. Uma diminuição da quantidade de ferro armazenado, à biopsia da medula óssea, é diagnóstica de deficiência de ferro. Mais comumente, entretanto, utiliza-se a resposta a um teste terapêutico empírico de suplementação de ferro, para determinar a presença de deficiência de ferro nos casos não-complicados.

***E.*** Fadiga, fraqueza e falta de ar são os resultados diretos da redução da capacidade de transportar oxigênio, que leva ao aporte diminuído de oxigênio aos tecidos metabolicamente ativos, causando os sintomas desse paciente, o qual se mostra pálido porque há menos hemoglobina oxigenada por unidade de sangue, e a hemoglobina oxigenada é vermelha, dando cor à pele. A palidez também resulta de um mecanismo compensador pelo qual os vasos sanguíneos superficiais se constringem, deslocando o sangue para as estruturas mais vitais.

## CASO 17

***A.*** A causa mais provável da anemia dessa mulher é a deficiência de vitamina $B_{12}$ (cobalamina), caracterizada por anemia, glossite e dano neurológico. A deficiência da vitamina $B_{12}$ resulta em anemia através dos seus efeitos sobre a síntese do DNA. A cobalamina é um co-fator crucial na síntese da desoxitimidina a partir da desoxiuridina. Aceita um grupo metila do metiltetraidrofolato, levando à formação de metilcobalamina e tetraidrofolato reduzido. A metilcobalamina é necessária à produção do aminoácido metionina a partir da homocisteína. O tetraidrofolato reduzido é requerido como o doador de um carbono isolado na síntese das purinas. Assim, a deficiência de cobalamina exaure os estoques de tetraidrofolato, reduzindo a produção de purinas e prejudicando a síntese do DNA, a qual, dificultada, resulta em produção diminuída de hemácias. Causa, também, alterações megaloblásticas nas células sanguíneas na medula óssea, subseqüentemente destruídas, em grande número, pela hemólise intramedular. Ambos os processos resultam em anemia.

***B.*** O esfregaço de sangue periférico varia conforme a duração da deficiência de cobalamina. Nessa paciente, profundamente sintomática, esperaríamos uma anemia megaloblástica completamente manifestada. O esfregaço periférico teria anisocitose e poiquilocitose das hemácias, assim como hipersegmentação dos neutrófilos. Em casos graves, as alterações morfológicas nas células do sangue periférico podem ser difíceis de diferenciar daquelas verificadas na leucemia.

Outros exames laboratoriais que podem ser solicitados incluem o nível de desidrogenase láctica (LDH) e a determinação da bilirrubina indireta. Ambas devem estar elevadas na deficiência de cobalamina, refletindo a hemólise intramedular que ocorre na deficiência de vitamina $B_{12}$. É esperado que o nível sérico de vitamina $B_{12}$ esteja baixo. Em geral, são detectados anticorpos ao fator intrínseco. Elevações séricas concomitantes tanto do ácido metilmalônico como da homocisteína são altamente previsíveis de deficiência de $B_{12}$.

As várias causas de anemia megaloblástica podem ser diferenciadas, freqüentemente, por um teste de Schilling, exame que mede a absorção oral de vitamina $B_{12}$ com marcador radioativo, com e sem a adição de fator intrínseco, avaliando, dessa forma, diretamente o mecanismo da deficiência vitamínica. Deve ser realizado depois que o estoque de cobalamina tenha sido reposto.

***C.*** A anemia perniciosa é causada por destruição auto-imune das células parietais do estômago, responsáveis pela produção de ácido gástrico e fator intrínseco. A destruição auto-imune destas células leva a acloridria (perda do ácido estomacal), sendo o ácido necessário à liberação da cobalamina dos alimentos. Diminui a produção do fator intrínseco, necessário à absorção efetiva da cobalamina pelo íleo terminal. Juntos, esses mecanismos resultam em deficiência de vitamina $B_{12}$.

É forte a evidência de que a destruição das células parietais é de natureza auto-imune. À anatomia patológica, os pacientes

com anemia perniciosa demonstram atrofia da mucosa gástrica com infiltrado de linfócitos, predominantemente células B produtoras de anticorpos. Além disso, mais de 90% dos pacientes com essa doença demonstram anticorpos contra as proteínas da membrana da célula parietal, primariamente contra a bomba de prótons. Mais de metade dos pacientes também tem anticorpos contra o fator intrínseco ou contra o complexo fator intrínseco-cobalamina. Esses pacientes possuem, ainda, um risco aumentado de outras doenças auto-imunes.

***D.*** A taquicardia da paciente provavelmente é um reflexo da anemia profunda. Ao contrário de muitas outras causas de anemia, a anemia perniciosa provoca, freqüentemente, diminuição muito grave da concentração de hemoglobina, o que resulta em diminuição acentuada da capacidade de transporte do oxigênio do sangue. A única maneira de aumentar a oxigenação dos tecidos metabolicamente ativos é aumentar o débito cardíaco, o que é conseguido pela elevação da freqüência cardíaca. Com o passar do tempo, o esforço que isso acarreta para o coração pode resultar em insuficiência cardíaca congestiva com débito alto.

As manifestações neurológicas — parestesias e deficiência da propriocepção — verificadas nessa paciente são causadas pela desmielinização dos nervos periféricos e das colunas espinhais posterolaterais, respectivamente. A falta de metionina causada pela deficiência de vitamina $B_{12}$ parece ser, pelo menos parcialmente, responsável por essa desmielinização, mas o mecanismo exato é desconhecido. Eventualmente, a desmielinização resulta em morte celular dos neurônios. Por isso, os sintomas neurológicos podem não melhorar com o tratamento da deficiência de vitamina $B_{12}$.

## CASO 18

***A.*** Em sua forma clássica, a neutropenia cíclica de início na infância resulta de mutações no gene para uma só enzima, a elastase dos neutrófilos. A maioria dos casos reflete herança autossômica dominante; contudo, casos esporádicos em adultos também ocorrem, sendo também associados a mutações na elastase dos neutrófilos.

Estudos da cinética dos neutrófilos em pacientes acometidos revelam que o defeito genético resulta em produção anormal — e não de disposição anormal — de neutrófilos. Esse defeito de produção também afeta outras linhagens celulares, resultando em depleção cíclica de todos os estoques em comum. Como o desenvolvimento dos neutrófilos, do estágio progenitor para a maturidade, leva 2 semanas, e o tempo de vida é de apenas 12 dias, a depleção da linhagem celular dos neutrófilos torna-se clinicamente aparente. As outras linhas celulares têm duração de vida mais longa, e, embora também sofram diminuições cíclicas de produção, estas não se tornam aparentes clinicamente.

Não se sabe a causa exata da relação entre as ondas cíclicas de maturação e a mutação da elastase dos neutrófilos. Como as múltiplas linhagens celulares têm ciclos, acredita-se que as mutações da elastase dos neutrófilos acelerem o processo de **apoptose** (morte celular programada) nas células do estado progenitor inicial, a menos que sejam "salvas" pelo fator estimulador das colônias dos granulócitos (G-CSF). Algumas evidências sugerem que a elastase dos neutrófilos pode ser antagônica à ação do G-CSF, mas a relação entre elastase dos neutrófilos mutante e ação do G-CSF, na neutropenia cíclica, não é bem-compreendida.

Clinicamente, a administração de doses farmacológicas de G-CSF (filgrastim) a indivíduos acometidos tem três efeitos interessantes que superam, clinicamente, a condição. Primeiramente, embora os ciclos continuem, as contagens médias dos neutrófilos aumentam em cada ponto do ciclo, de sorte que raramente os pacientes são neutropênicos. Em segundo lugar, a periodicidade dos ciclos diminui imediatamente de 21 dias para 14 dias. Em terceiro, as flutuações de outras linhagens celulares mudam paralelamente; e a periodicidade dos seus ciclos também diminui para 14 dias, sugerindo que uma célula do estágio progenitor inicial esteja, realmente, no centro dessa doença. Contudo, o fato de que os ciclos não desaparecem demonstra que ainda há outras anormalidades a serem descobertas, sugerindo também que, em indivíduos normais, pode haver um ciclo inerente a todas as células-tronco, modulado por múltiplas citocinas na medula.

***B.*** A neutropenia periódica com remissão espontânea, verificada nesse paciente, é característica da neutropenia cíclica. Nessa doença, os pacientes desenvolvem uma queda na contagem dos neutrófilos a cada 3 semanas (19 a 22 dias), aproximadamente, durando o nadir (contagens mais baixas dos neutrófilos) 3 a 5 dias. Geralmente, os pacientes estão bem durante os períodos em que a contagem dos neutrófilos é normal, e se tornam sintomáticos quando as contagens caem abaixo de 250/$\mu\ell$. Os neutrófilos são responsáveis por uma parte significativa da resposta do sistema imunológico tanto a infecções bacterianas como fúngicas. Assim, a primeira manifestação clínica da neutropenia cíclica é a infecção recorrente. Cada nadir é caracterizado, em geral, por sintomas de febre e mal-estar. Linfadenopatia cervical e úlceras orais, como verificadas nesse paciente, também são comuns. Infecções bacterianas e fúngicas potencialmente fatais são incomuns, mas podem ocorrer, particularmente em conseqüência de infecção pela flora intestinal endógena. Mais comumente, entretanto, os pacientes desenvolvem infecções cutâneas e gengivite crônica.

***C.*** O esfregaço de sangue periférico deve ser normal exceto por escassez de neutrófilos. Os neutrófilos presentes devem ter aspecto normal. Seria esperado, no entanto, que a medula óssea mostrasse números aumentados de precursores mielóides, tais como promielócitos e mielócitos. Neutrófilos maduros seriam raros. Se o exame da medula fosse repetido em 2 semanas — depois que as contagens dos neutrófilos houvessem melhorado —, os resultados seriam normais.

## CASO 19

***A.*** O diagnóstico mais provável nesse paciente é a trombocitopenia imune associada a droga. Muitas drogas — porém, mais comumente, a heparina — têm sido associadas a tal fenômeno.

***B.*** A heparina leva a trombocitopenia através de dois mecanismos distintos, ambos envolvendo anticorpos. Parece que a heparina pode ligar-se a uma proteína produzida por plaquetas, o fator plaquetário 4 (PF4), liberado pelas plaquetas em resposta à ativação. O complexo heparina-PF4 atua como um estímulo antigênico, provocando a produção de IgG, a qual pode, em seguida, ligar-se ao complexo, formando IgG-heparina-PF4. O novo complexo pode ligar-se a plaquetas através do receptor Fc da molécula de IgG ou do receptor PF4. Essa ligação pode causar dois fenômenos distintos. O primeiro é a destruição das plaquetas pelo baço. A adesão de anticorpos às plaquetas muda sua forma, levando o baço a reconhecê-las como anormais e a destruí-las, o que causa uma trombocitopenia simples, com poucas seqüelas.

O segundo fenômeno é a ativação das plaquetas, que pode levar a complicações mais significativas. Depois da formação

de um complexo IgG-heparina-PF4, tanto a IgG como o PF4 podem se ligar a plaquetas, as quais podem fazer ligações cruzadas, levando à agregação plaquetária, o que diminui o número de plaquetas circulantes, provocando a trombocitopenia. Entretanto, isso pode levar, também, à formação de trombo ou "coágulo branco".

***C.*** Embora a contagem das plaquetas, na trombocitopenia imune associada a drogas, possa ser muito baixa, sangramento significativo não é usual. Mais comumente, a primeira manifestação é a facilidade de formação de equimoses, e, nas contagens das plaquetas abaixo de 5.000/$\mu\ell$, podem ser verificadas petéquias na pele ou nas membranas mucosas. Quando realmente ocorre hemorragia, geralmente é de origem mucosa, tal como epistaxe, sangramento gengival ou perda sanguínea GI.

Como observado, quando a trombocitopenia se deve à heparina, pode ocorrer coagulação paradoxal em vez de sangramento. A formação de trombo ocorre, freqüentemente, no local de lesão ou anormalidade vascular prévia, e pode apresentar-se como trombose arterial ou venosa.

## CASO 20

***A.*** A tríade de Virchow consiste em três contribuintes possíveis para a formação de um coágulo: diminuição do fluxo sanguíneo, lesão ou inflamação de vaso sanguíneo, e alterações das propriedades intrínsecas do sangue. Essa paciente não tem história de imobilidade ou de outra causa de redução do fluxo sanguíneo. Contudo, apresenta história de lesão de vaso sanguíneo (*i. e.*, trombose venosa profunda). Apesar da ausência de sintomas de um trombo de extremidade inferior, esse ainda é o local de origem mais provável do êmbolo pulmonar. Finalmente, a recorrência atual de formação de trombo, juntamente com história familiar de coágulos, sugere uma alteração das propriedades intrínsecas do sangue, como se verifica em estados hereditários de hipercoagulabilidade.

***B.*** Os estados de hipercoagulabilidade mais comuns incluem a resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden), deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina III e hiperprotrombinemia (mutação do gene da protrombina). Exceto pela hiperprotrombinemia, cada uma dessas resulta em formação de coágulo por causa de uma falta de anticoagulação adequada, em lugar de excesso de atividade coagulante; a hiperprotrombinemia é causada pela geração excessiva de trombina.

O local mais comum do problema na cascata da coagulação está no fator Va, necessário à formação do fator X, o fator fundamental de toda a cascata. A proteína C é o maior inibidor do fator Va. Age fazendo a clivagem do fator V para uma forma inativa, tornando mais lenta, assim, a ativação do fator X. O efeito negativo da proteína C é amplificado pela proteína S. A redução quantitativa ou qualitativa de qualquer dessas duas proteínas resulta em falta de regulação da ação procoagulante do fator Xa.

A resistência à proteína C ativada é o estado de hipercoagulabilidade hereditário mais comum. Resulta de mutação no gene do fator V. Essa mutação altera a conformação tridimensional do local de clivagem dentro do fator Va, onde a proteína C, em geral, se liga. Assim, a proteína C é incapaz de ligar-se ao fator Va e, portanto, não consegue desativá-lo. A coagulação não é inibida.

A antitrombina III (AT-III) inibe a cascata da coagulação em um local alternativo. Ela inibe as proteases séricas: fatores II, IX, X, XI e XII. A deficiência de AT-III provoca incapacidade de desativação desses fatores, permitindo que a cascata da coagulação prossiga sem freios nos múltiplos passos da coagulação.

A hiperprotrombinemia é o segundo mais comum dos estados hereditários de hipercoagulabilidade e o único reconhecido, até agora, como sendo devido à produção excessiva de fatores procoagulação. É causada por mutação do gene da protrombina que leva a níveis elevados de protrombina. Pensa-se que o risco aumentado de trombose deva-se à geração excessiva de trombina, quando o complexo Xa-Va-$Ca^{2+}$-PL é ativado.

***C.*** Essa paciente pode ser avaliada por vários testes laboratoriais para a presença de estado de hipercoagulabilidade hereditário. Avaliações das quantidades relativas de proteína C, proteína S e AT-III podem ser realizadas. Os testes qualitativos, que avaliam a capacidade dessas proteínas de inibir a cascata da coagulação, podem ser mensurados através de ensaios de coagulação. A presença de mutação específica do fator V de Leiden pode ser avaliada através da reação em cadeia da polimerase.

## CASO 21

***A.*** O diagnóstico mais provável dessa paciente é miastenia *gravis*, doença caracterizada por fadiga flutuante e fraqueza muscular de pequenas unidades motoras, particularmente dos músculos oculares. A miastenia *gravis* é um distúrbio auto-imune resultante de simplificação da região pós-sináptica da placa terminal neuromuscular. Os pacientes com essa doença têm infiltração linfocitária na placa terminal, com depósitos de anticorpos e complemento ao longo da membrana pós-sináptica. Anticorpos circulantes ao receptor estão presentes em 90% dos pacientes, bloqueando a ligação e ativação da acetilcolina. Os anticorpos podem fazer ligações cruzadas com as moléculas do receptor, levando à internalização e degradação dele. Também ativam a destruição mediada por complemento da região pós-sináptica, provocando simplificação da placa terminal. Muitos pacientes que não têm anticorpos contra o receptor de acetilcolina possuem, em vez disso, anticorpos contra a tirosinocinase, receptor muscular específico, um mediador importante do agrupamento dos receptores da acetilcolina na placa terminal. Tais anticorpos inibem o agrupamento de receptores em culturas de células musculares. Assim, os pacientes com miastenia *gravis* têm prejuízo da capacidade de responder à liberação de acetilcolina da membrana pré-sináptica.

***B.*** Os músculos com unidades motoras pequenas são os mais afetados pela miastenia *gravis*. Os músculos oculares são os mais freqüentemente afetados; em seguida, os mais comumente envolvidos são os músculos orofaringianos, os flexores e extensores do pescoço e dos membros proximais, bem como os eretores da coluna. Em casos graves e sem tratamento, a doença pode progredir para comprometer todos os músculos, inclusive o diafragma e os músculos intercostais, resultando em insuficiência respiratória.

***C.*** Normalmente, o número de *quanta* de acetilcolina liberado do terminal nervoso diminui com os estímulos repetitivos. Em geral, não há conseqüências clínicas dessa diminuição, porque um número suficiente de canais receptores de acetilcolina está aberto apesar da quantidade reduzida do neurotransmissor. Entretanto, na miastenia *gravis* há uma deficiência do número de receptores de acetilcolina. Por isso, quando o número de *quanta* liberados diminui, há um declínio em decremento da transmissão neural, na junção neuromuscular, o que se manifesta clinicamente como fadiga muscular com a atividade mantida ou repetida.

***D.*** A miastenia *gravis* está associada tanto a história familiar de doença auto-imune como à presença de doenças auto-imunes coexistentes. Hipertireoidismo, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e polimiosite verificam-se com freqüência aumentada nesses pacientes, que também têm alta incidência de doença do timo; a maioria demonstra hiperplasia do timo; e 10 a 15% apresentam timomas.

***E.*** Há duas estratégias básicas para tratar essa doença: diminuir a destruição imunomediada dos receptores da acetilcolina e aumentar a quantidade de acetilcolina disponível na junção neuromuscular. Como observado previamente, muitos pacientes com miastenia *gravis* demonstram doença da glândula timo. Pensa-se que o timo desempenhe um papel na patogênese da miastenia *gravis*, suprindo as células T auxiliares sensibilizadas aos receptores nicotínicos do timo. A remoção do timo, em pacientes com miastenia *gravis*, pode melhorar os sintomas e mesmo induzir à remissão. Plasmaférese, corticosteróides e drogas imunossupressoras podem ser usados para reduzir os níveis de anticorpos aos receptores da acetilcolina, suprimindo, dessa forma, a doença. Consegue-se o aumento da quantidade de acetilcolina na junção neuromuscular pelo uso de inibidores da colinesterase, a qual é responsável pela quebra da acetilcolina na junção neuromuscular. Ao impedir tal quebra, os inibidores da colinesterase podem compensar o declínio normal de liberação do neurotransmissor durante a estimulação repetida e, assim, diminuir os sintomas.

## CASO 22

***A.*** As convulsões tônico-clônicas generalizadas caracterizam-se por perda súbita de consciência, seguida, rapidamente, pela contração tônica dos músculos, causando a extensão dos membros e arqueamento do dorso. Essa fase dura 10 a 30 s, aproximadamente, e é sucedida por uma fase clônica, de abalos dos membros. Os abalos aumentam de freqüência, atingindo o pico após 15 a 30 s, e, em seguida, diminuem gradualmente por outros 15 a 30 s. O paciente pode permanecer inconsciente por vários minutos após a convulsão. A isto se segue, geralmente, um período de confusão, durando minutos a horas.

***B.*** As convulsões recorrentes são idiopáticas em muitos casos, particularmente as verificadas em crianças. As convulsões também podem ser causadas por lesão cerebral devido a traumatismo, acidente vascular cerebral, lesão expansiva ou infecção. Finalmente, é preciso considerar as causas metabólicas, tais como a hipoglicemia, anormalidades eletrolíticas e abstinência de álcool. A causa da convulsão desse paciente é desconhecida por causa da falta de história disponível. Porém, como tem achados neurológicos focais com diminuição de movimentos do lado esquerdo, deve-se suspeitar de lesão subjacente no hemisfério cerebral direito.

***C.*** As convulsões ocorrem quando os neurônios são ativados sincronicamente. O tipo de convulsão depende da localização da atividade anormal e do padrão de propagação para as diferentes partes do cérebro. A formação de um foco de convulsão no cérebro pode resultar de desintegração dos circuitos inibidores normais, a qual pode ocorrer por causa de alterações nos canais iônicos ou por lesão de neurônios e sinapses inibidores. Alternativamente, um foco de convulsão pode ser formado quando grupos de neurônios se tornam sincronizados, por reorganização das redes neurais, após lesão cerebral. Depois da formação de um foco de convulsão, a descarga local pode, então, se propagar, o que ocorre por uma combinação de mecanismos. Depois da despolarização sincrônica de neurônios anormalmente excitáveis — conhecida como desvio despolarizante paroxístico —, acumula-se potássio extracelular, despolarizando os neurônios próximos. A maior freqüência da despolarização leva, em seguida, a aumento do influxo de cálcio para dentro dos terminais nervosos, o que torna maior a liberação de neurotransmissor nas sinapses excitadoras, por um processo conhecido como potenciação pós-tetânica pelo qual a neurotransmissão sináptica excitadora, normalmente quiescente, com portão de voltagem e de receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA), é aumentada, e a neurotransmissão sináptica inibidora diminuída. O resultado líquido dessas alterações é o recrutamento de neurônios vizinhos para uma descarga sincrônica, provocando convulsão.

## CASO 23

***A.*** O diagnóstico nesse paciente é acidente vascular cerebral, caracterizado pelo início súbito de déficits neurológicos focais que persistem no mínimo por 24 h. Os sintomas e sinais focais resultantes do acidente vascular cerebral correlacionam-se à área do cérebro suprida pelo vaso sanguíneo afetado. Nesse caso, o paciente tem fraqueza e perda sensorial no lado direito. Tais sintomas sugerem o comprometimento da artéria cerebral média esquerda ou, pelo menos, do seu território vascular associado. O território vascular suprido pela artéria cerebral média inclui o córtex frontal lateral, o parietal, o occipital lateral, bem como os temporais anterior e superior, além da substância branca adjacente assim como o núcleo caudado, putâmen e cápsula interna.

***B.*** Os fatores de risco de acidente vascular cerebral são a idade, sexo masculino, hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes, tabagismo, consumo excessivo de álcool e o uso de contraceptivos orais.

***C.*** O acidente vascular cerebral é classificado, conforme a origem, como isquêmico ou hemorrágico. O acidente isquêmico pode resultar de oclusão vascular por trombose ou por embolia. O acidente vascular hemorrágico pode ser conseqüência de hemorragia intraparenquimatosa, subaracnóidea, subdural, epidural ou hemorragia dentro de um infarto isquêmico. Dado o resultado da TC, é provável que esse homem tenha sofrido um acidente vascular isquêmico, e não **hemorrágico**. Os acidentes vasculares hemorrágicos e isquêmicos podem ser difíceis de diferenciar uns dos outros com base em dados clínicos, mas os primeiros freqüentemente produzem um padrão menos previsível de déficit neurológico. Isso porque, no acidente hemorrágico, o déficit neurológico depende tanto da localização do sangramento como dos fatores à distância da hemorragia que afetam a função cerebral, como o aumento da pressão intracraniana, edema, compressão de tecido cerebral vizinho e ruptura de sangue para dentro dos ventrículos ou do espaço subaracnóideo.

***D.*** Nesse paciente, a causa subjacente do acidente vascular cerebral mais provável é a aterosclerose, acometimento que surge por lesão de células do endotélio vascular, freqüentemente causada por hipertensão crônica ou hipercolesterolemia, ambas presentes nesse homem. A lesão endotelial estimula a adesão dos monócitos e linfócitos circulantes que migram para dentro da parede do vaso e provocam a proliferação das células musculares lisas e de fibroblastos, resultando em formação de placa. O endotélio danificado também serve como um nicho de agregação de plaquetas que estimula, ainda mais, a proliferação do músculo liso e dos fibroblastos. As placas formadas podem aumentar e obstruir o vaso, levando a acidente vascular trombótico, ou se romperem, liberando êmbolos e causando acidente vascular embólico.

## CASO 24

***A.*** As lesões descritas são características da psoríase vulgar. A psoríase é um distúrbio tanto genético como ambiental. Uma origem genética é apoiada por várias linhas de evidência. Há uma taxa elevada de concordância para a psoríase em gêmeos monozigotos e uma incidência aumentada de psoríase nos parentes de indivíduos acometidos. Além disso, uma expressão exagerada dos produtos de genes dos alelos da classe I, do complexo de histocompatibilidade principal (CHP), ocorre em pacientes com psoríase. Entretanto, não é provável que a psoríase seja de natureza exclusivamente genética.Os indivíduos com predisposição genética ao distúrbio parecem precisar de fatores desencadeantes ambientais, pelo menos em alguns casos, tais como traumatismo, água fria, infecções e vários medicamentos.

***B.*** Na psoríase, há um encurtamento da duração usual do ciclo celular dos ceratinócitos e uma duplicação da população das células proliferativas. Essa epidermopoiese excessiva resulta em espessamento da pele e formação de placas. Além do espessamento da pele, a abreviação do ciclo celular leva a um acúmulo de células dentro da camada cornificada, com núcleos retidos. Tal padrão é conhecido como paraceratose e resulta na migração dos neutrófilos para dentro da camada cornificada, formando a escama prateada característica da psoríase. Finalmente, a psoríase provoca proliferação de células endoteliais, resultando em dilatação acentuada, tortuosidade e aumento da permeabilidade dos capilares da derme superficial, bem como causando eritema.

***C.*** Muitas anormalidades imunológicas têm sido implicadas na psoríase, mas o mecanismo fisiopatológico exato permanece obscuro. Como mencionado, a psoríase está associada à expressão exagerada dos produtos de gene da classe I do CHP, o que sugere que os linfócitos CD8 estejam envolvidos, porque o complexo proteína da classe I do CHP e antígeno é o ligante do receptor das células T das células CD8. Também se verifica na psoríase, a expressão excessiva de um grande número de citocinas, particularmente IL-2.

## CASO 25

***A.*** As lesões descritas são características das "pápulas purpúreas poligonais pruriginosas" do líquen plano. Embora os fatores desencadeantes do líquen plano freqüentemente sejam obscuros, várias drogas têm sido implicadas. Agentes antimaláricos (p. ex., cloroquina) e o ouro terapêutico são as drogas mais intimamente ligadas a esse fenômeno. Acredita-se que tais agentes e outros fatores desencadeantes desconhecidos resultem em reação auto-imune mediada por células, levando à lesão dos ceratinócitos basais da epiderme.

***B.*** Como mencionado, os fatores desencadeantes que levam à formação de líquen plano freqüentemente são idiopáticos. Contudo, parece que alguma forma de estimulação antigênica leva à infiltração e ativação dos linfócitos T CD4. Estas células CD4 estimuladas elaboram citocinas, causando o recrutamento dos linfócitos T citotóxicos. A citotoxicidade mediada por células, as citocinas, o interferona γ e o fator de necrose tumoral combinam-se para danificar os ceratinócitos e contribuir para a vacuolização e necrose destas células. Os ceratinócitos lesionados e enucleados coalescem para formar corpos colóides. Os melanócitos são destruídos como "espectadores inocentes", e a melanina sofre fagocitose pelos macrófagos.

***C.*** A aparência das pápulas no líquen plano é um reflexo direto dos aspectos histopatológicos subjacentes. A disposição densa dos linfócitos na derme superficial dá a aparência elevada, de topo achatado, da pápula. A coloração esbranquiçada — estrias de Wickham — resulta de inflamação crônica e hiperceratose da camada cornificada da epiderme. O matiz roxo das lesões é causado pela fagocitose pelos macrófagos da melanina liberada para formar melanófagos. Embora a melanina seja de cor negro-amarronzada, os melanófagos estão embebidos em matriz coloidal, o que causa uma dispersão extensa da luz por um efeito conhecido como efeito Tyndall, resultando na interpretação da lesão pelo olho humano como sombria ou violácea.

## CASO 26

***A.*** As lesões descritas são características do eritema multiforme. A falta de comprometimento da mucosa sugere eritema multiforme *minor*.

***B.*** O eritema multiforme é semelhante ao líquen plano, por serem ambos dermatites de interface e causados por um agente incitante que resulta em migração de linfócitos para a epiderme e derme papilares. Em seguida, as células T citotóxicas combinam-se com as citocinas elaboradas, interferona γ e fator da necrose tumoral, para matar os ceratinócitos, provocando enucleação, vacuolização e coalescência, a fim de formar corpos colóides.

Ao contrário do líquen plano, com seu denso infiltrado inflamatório dérmico, no eritema multiforme o infiltrado de linfócitos na pele é esparso. Assim, os ceratinócitos vacuolizados, amplamente distribuídos na camada basal da epiderme, são mais conspícuos.

***C.*** Muitos casos de eritema multiforme *minor* são deflagrados pelo herpesvírus simples (HSV), como verificado nesse caso. A evidência para apoiar esta associação deriva tanto de dados clínicos como moleculares. Clinicamente, tem sido documentado há muito tempo que o eritema multiforme freqüentemente é precedido de infecção pelo herpes simples. Além disso, os agentes anti-herpéticos, tais como o aciclovir, podem suprimir o desenvolvimento de eritema multiforme em alguns indivíduos. Estudos moleculares têm confirmado a presença do DNA do herpes simples dentro da pele, proveniente de lesões do eritema multiforme. O DNA do HSV também está presente nos linfócitos do sangue periférico e da pele da lesão, após a resolução do exantema, mas não é encontrado na pele de fora da lesão.

***D.*** As lesões semelhantes a alvo, vistas no eritema multiforme, refletem diferenças zonais na resposta inflamatória e em seus efeitos deletérios. Na periferia da lesão, a inflamação e vacuolização são esparsas, resultando no halo eritematoso. Por outro lado, o olho-de-boi escuro, no centro, é uma área epidérmica de densa vacuolização e necrose.

## CASO 27

***A.*** Os diagnósticos alternativos principais a considerar são o penfigóide bolhoso e pênfigo, embora outras doenças em que há formação de bolhas, tais como o eritema multiforme e dermatite herpetiforme, também devam ser lembradas. O penfigóide bolhoso é caracterizado por formação de vesículas subepidérmicas, e o pênfigo, por intra-epidérmicas. A distinção é importante, porque o penfigóide bolhoso tem um prognóstico mais favorável.

***B.*** Microscopicamente, as lesões do penfigóide bolhoso mostram uma fenda subepidérmica contendo linfócitos, eosinófilos,

neutrófilos e material eosinofílico, representando macromoléculas extravasadas, tais como fibrina. Um infiltrado inflamatório de eosinófilos, neutrófilos e linfócitos também está presente na derme, embaixo da fenda.

***C.*** A microscopia com imunofluorescência direta demonstra IgG e C3, ligados em uma distribuição linear ao longo da junção dermepidérmica. Esses auto-anticorpos estão ligados a uma proteína de 230-kDa, conhecida como antígeno do penfigóide bolhoso, dentro da lâmina lúcida. Tal antígeno tem sido localizado no complexo hemidesmossômico das células basais epidérmicas. Seu papel ainda não foi estabelecido.

***D.*** Acredita-se que a formação de bolhas comece com a ligação de IgG ao antígeno do penfigóide bolhoso, ativando a cascata do complemento. Em seguida, fragmentos de complemento induzem à degranulação dos mastócitos e atraem neutrófilos e eosinófilos. Os granulócitos e mastócitos liberam múltiplas enzimas, resultando em digestão enzimática da junção dermepidérmica e separação das camadas. É possível, também, que o antígeno do penfigóide bolhoso desempenhe um papel estrutural vital, o qual fique comprometido quando os auto-anticorpos se ligam, levando à clivagem da junção dermepidérmica.

## CASO 28

***A.*** Púrpura palpável na parte distal das extremidades inferiores ou outras áreas pendentes — recorrendo durante um período de meses —, e estudo histológico revelando necrose fibrinóide são mais compatíveis com a vasculite leucocitoclástica. Os fatores precipitantes comuns incluem infecções e medicamentos. As infecções bacterianas, micobacterianas e virais podem desencadear a vasculite leucocitoclástica; o *Streptococcus* e *Staphylococcus* são os precipitantes infecciosos mais comuns. O *S. pneumoniae* é a causa mais comum de pneumonia em tal faixa etária e pode ter sido o fator desencadeante nesse homem. A hepatite C também é associada à vasculite leucocitoclástica. Muitas têm sido associadas ao referido distúrbio, como os antibióticos, tiazídicos e antiinflamatórios não-esteróides (AINE). Dos antibióticos, as penicilinas, tais como a amoxicilina dada a esse homem, são os agressores mais comuns.

***B.*** Os fatores precipitantes, tais como antígenos microbianos ou medicamentos, desencadeiam a formação de complexos imunes, compostos de anticorpos ligados ao antígeno exógeno. Por motivos que ainda não estão claros, esses complexos depositam-se preferencialmente nos pequenos vasos cutâneos (vênulas). Depois de ficarem presos no tecido das vênulas, os complexos imunes ativam a cascata do complemento, seguindo-se à produção localizada de fragmentos quimiotáticos e de moléculas vasoativas, o que atrai neutrófilos, que liberam enzimas, resultando na destruição dos complexos imunes, neutrófilos e vasos. Finalmente, os eritrócitos e fibrina são capazes de exsudar através da parede vascular e entram na derme circundante, resultando no achado clássico de púrpura palpável.

***C.*** As lesões da vasculite leucocitoclástica são elevadas e papulares, porque a pele da lesão é alterada e expandida por um intenso infiltrado perivascular, contendo numerosos neutrófilos. As lesões são purpúricas ou eritematosas por causa das hemácias extravasadas que se acumulam na derme.

***D.*** A vasculite leucocitoclástica também pode comprometer pequenos vasos em outras partes do corpo, como as cápsulas articulares, partes moles, rins, fígado e trato GI. Os sintomas sistêmicos mais comuns são as artralgias, mialgias e dor abdominal. Seria importante fazer uma avaliação para estes sintomas e solicitar exames de laboratório, visando verificar comprometimento hepático ou renal.

## CASO 29

***A.*** É provável que o diagnóstico seja dermatite *Rhus* (hera venenosa e carvalho venenoso), uma forma de dermatite de contato alérgica. A história de caminhada em uma área de bosque denso 2 dias antes do início da erupção é uma pista útil. Entretanto, o achado, ao exame físico, de bolhas arrumadas em linha reta ajuda a fazer o diagnóstico. Linhas e ângulos retos sugerem uma causa exógena para uma erupção cutânea. Nesse caso, as folhas da hera venenosa traçaram uma linha através da pele, quando a paciente caminhou através do mato, e ela desenvolveu uma dermatite de contato alérgica no padrão da exposição.

***B.*** Um conceito errôneo comum, com relação à dermatite *Rhus*, é que o líquido que escorre das bolhas rotas (ou mesmo tocar as bolhas) causa a propagação da erupção. Na verdade, uma vez desenvolvida a erupção, o alergênio já se prendeu irreversivelmente a outras proteínas ou já se degradou, de sorte que não pode ser transferido a outros locais. Nesse caso, a paciente desenvolveu grandes vesículas ou bolhas em resposta ao agente, nos locais originais de contato, as pernas. Isso significa que ela teve uma reação intensa ao alergênio. Uma inflamação intensa, como esta, pode resultar no fenômeno de auto-sensibilização, o qual explica, nesse caso, o desenvolvimento de placas eritematosas maldefinidas com pápulas e vesículas pequenas dentro das placas, como foi visto nos braços e tronco dessa paciente. Alternativamente, o contato inadvertido com roupas, ou outras superfícies contaminadas, pode causar novas áreas de dermatite. O alergênio *Rhus* é bastante estável e pode persistir em vestes não-lavadas, bem como permanecer capaz de induzir à dermatite de contato alérgica por até 1 ano.

***C.*** Se a exposição ao alergênio é transitória, a primeira exposição a um antígeno *Rhus* freqüentemente não resulta em uma reação no local da exposição. Contudo, um contingente de células T de memória, "armadas e em prontidão", agora está policiando a pele, esperando pelo reaparecimento do alergênio. Diz-se que o indivíduo se encontra sensibilizado. Quando a pessoa é exposta ao antígeno novamente, começa a fase de desencadeamento. As células de Langerhans processam o antígeno e migram para os linfonodos, mas a apresentação e proliferação das células T também ocorrem no local de contato com o alergênio. Células T inespecíficas na vizinhança são recrutadas e estimuladas pelas citocinas inflamatórias, liberadas pelas células T especificamente reativas, e prossegue uma alça de amplificação, evoluindo para dermatite clinicamente reconhecível. Tal série complexa de eventos leva tempo para se desenvolver, resultando em atraso de 24 a 48 h entre a reexposição e a erupção do exantema.

## CASO 30

***A.*** O diagnóstico provável é eritema nodoso (EN) devido ao seu aspecto de nódulos dolorosos e maldefinidos. A parte anterior e inferior das pernas é a localização mais comum para tais lesões se desenvolverem. A paciente provavelmente tem faringite estreptocócica subclínica. O fato de que ela própria apresentou sintomas de faringite, aliviados pelo uso de antibióticos, é útil. Entretanto, como a série de antibióticos foi muito mais curta que o necessário (2 dias *versus* o padrão de 10), deve ser

suspeita de ter uma infecção parcialmente tratada (subclínica). Até que a infecção seja adequadamente tratada, a paciente continuará a manifestar EN como resposta de hipersensibilidade. Uma vez que a infecção tenha sido erradicada, as lesões cutâneas deverão regredir dentro de várias semanas. A persistência do EN deve indicar a necessidade de minuciosa pesquisa por uma causa alternativa.

***B.*** As causas comuns de EN incluem faringite estreptocócica, muitos medicamentos diferentes (inclusive sulfas), contraceptivos orais contendo estrogênios, ou gravidez e doença intestinal inflamatória. Há numerosas outras causas possíveis.

***C.*** Pensa-se que o eritema nodoso represente uma reação de hipersensibilidade sistêmica do tipo retardado, a qual, por motivos desconhecidos, localiza-se no subcutâneo.

***D.*** No eritema nodoso, a resposta inflamatória consiste em linfócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos, espalhados através do compartimento septado do subcutâneo, com freqüentes histiócitos multinucleados. Os septos estão espessados e podem se tornar fibrosados conforme a densidade do infiltrado e a duração da reação. Embora o infiltrado esteja largamente confinado aos septos subcutâneos, comumente há um elemento de necrose adiposa nas margens dos lóbulos subcutâneos, no eritema nodoso. A evidência de necrose adiposa pode ocorrer sob a forma de um infiltrado de macrófagos "espumosos" (cheios de lipídios) na periferia dos lóbulos subcutâneos ou como pequenas fendas estreladas dentro de macrófagos multinucleados, indicando um elemento de necrose adiposa lipomembranosa.

## CASO 31

***A.*** O diagnóstico provável é sarcoidose. Como a sarcoidose é um diagnóstico de exclusão, faz-se preciso fazer uma avaliação minuciosa em busca de causas específicas. Uma biopsia de pele deve demonstrar alterações típicas de sarcoidose com colorações histoquímicas negativas para micobactérias e fungos. Adicionalmente, a cultura de tecido, feita na pele afetada, deve ser negativa. Uma radiografia de tórax é útil para afastar tuberculose e investigar a presença de adenopatia hilar. As radiografias de ossos também podem demonstrar achados característicos.

***B.*** Esse paciente tem pápulas sarcóides em volta das bordas das narinas, um achado conhecido como lúpus pérnio ou sarcoidose das asas do nariz. Tal achado indica que o paciente está em alto risco de comprometimento da árvore traqueobrônquica ou do parênquima pulmonar. A queixa de tosse crônica também sugere o envolvimento dos pulmões. Independentemente dos sintomas e da apresentação dermatológica, a possibilidade de comprometimento pulmonar deve ser investigada em todos os casos de sarcoidose, porque ele é muito comum e, algumas vezes, assintomático.

***C.*** A sarcoidose é uma dermatite nodular com granulomas histiocitários situados dentro da derme. Há poucos linfócitos presentes dentro e em torno dos granulomas. Freqüentemente, histiócitos multinucleados estão presentes.

***D.*** A sarcoidose é vista clinicamente como uma elevação (pápula, placa ou nódulo) causada pela expansão da derme pelo infiltrado. Não há escamas superjacentes às lesões, porque a epiderme não é afetada.

## CASO 32

***A.*** Diferente da percepção popular, a acne não é causada pelo entupimento dos poros por sujeira. Na verdade, os "cravos pretos" (comedões abertos) têm essa cor por causa da oxidação dos resíduos de ceratina dentro dos folículos dilatados, e não, de forma alguma, por causa de "sujeira". Entretanto, algumas substâncias exógenas, tais como cosméticos oleosos ou produtos capilares à base de petrolato, podem promover a formação de comedões e, assim, exacerbar a acne. A limpeza não afeta qualquer um dos quatro passos essenciais para o desenvolvimento de acne, porque todos eles ocorrem dentro dos folículos. A limpeza meramente remove resíduos e óleo superficiais. A paciente deve ser aconselhada a usar um sabonete suave ou um produto de limpeza não-saponáceo destinado à face, e a evitar a esfregação da pele com panos ásperos, toalhas ou esponjas, o que não ajuda a melhorar a acne e pode causar irritação da pele, tornando os tratamentos tópicos menos aceitáveis. Ela também deve ser orientada a usar cosméticos não-gordurosos, em geral os rotulados como "não-comedogênicos", assim como produtos para o cabelo sem petrolato.

***B.*** Os ceratinócitos deixam de se desprender dos folículos, como deveriam. Em conseqüência, forma-se uma rolha no folículo (um comedão). O acúmulo de sebo por trás da rolha expande o folículo. O crescimento excessivo do *Propionibacterium acnes* no folículo desintegra o sebo. Fatores bacterianos e produtos da fragmentação do sebo atraem neutrófilos para o folículo, formando-se, assim, uma pústula. A ruptura do folículo provoca uma reação inflamatória intensa na derme, vista clinicamente como pápula, ou pústula, inflamatória. O resultado final pode ser a formação de cicatriz.

***C.*** A obstrução do folículo pode ser corrigida com retinóides (análogos da vitamina A) ou por via tópica ou, se a condição for suficientemente grave, por via oral. Os retinóides promovem a descamação adequada dos ceratinócitos. As bactérias são controladas com antibióticos tópicos ou orais. Alguns agentes antibióticos tópicos comuns são o peróxido de benzoíla e a clindamicina. Antibióticos orais, tais como a eritromicina ou tetraciclina, são freqüentemente usados em adição aos antibióticos tópicos. Estes agentes não são meramente antibacterianos, mas se sabe que têm propriedades antiinflamatórias independentemente de sua ação contra bactérias. Finalmente, a produção de sebo pode ser diminuída através do uso de retinóides, novamente por vias tópica ou oral, embora a terapia oral seja muito mais efetiva para esse propósito, ou com medicamentos antiandrógenos, tais como a espironolactona e contraceptivos orais.

## CASO 33

***A.*** A asma pode ser induzida por muitos agentes provocadores, os quais podem ser categorizados amplamente como (1) mediadores fisiológicos ou farmacológicos da contração normal dos músculos lisos, tais como a histamina, (2) agentes físico-químicos, tais como o frio ou o exercício, e (3) alergênios, tais como o pólen. A história dessa paciente (predileção sazonal) é mais compatível com asma induzida por alergênio. A piora dos sintomas nos últimos meses pode ser causada por uma reação alérgica ao gato da companheira de quarto.

***B.*** Os eventos mais precoces na asma são a ativação de células inflamatórias locais, primariamente mastócitos e eosinófilos, pelos agentes provocadores descritos previamente. Isso pode ocorrer por mecanismos específicos dependentes de IgE ou indiretamente por exposição a irritantes químicos ou estímulos osmóticos. Mediadores de ação aguda, como os leucotrienos, prostaglandinas e histamina, induzem à contração dos músculos lisos, hipersecreção de muco e vasodilatação, com vazamento endotelial e formação de edema local. As células epiteliais

também participam, liberando leucotrienos, prostaglandinas e citocinas inflamatórias. Células inflamatórias adicionais, como os neutrófilos e eosinófilos, são recrutadas para a mucosa das vias respiratórias. Além disso, as citocinas celulares liberadas promovem o crescimento dos mastócitos e eosinófilos, o influxo e proliferação das células T, e a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos produtores de IgE e IgA. Finalmente, esta inflamação continuada resulta em lesão de células epiteliais, desnudamento das vias respiratórias, maior exposição de nervos sensoriais aferentes e subseqüente excesso de resposta dos músculos lisos, inflamação crônica e hipersecreção das glândulas submucosas com o aumento do volume de muco.

***C.*** Os sibilos são causados por uma combinação da contração de músculos lisos com a hipersecreção e retenção de muco, resultando em redução do calibre das vias respiratórias, bem como fluxo aéreo turbulento e prolongado. As sensações de falta de ar e aperto no tórax também são o resultado de um conjunto de várias alterações, tais como a detecção, pelos receptores de estiramento das células fusiformes, do maior esforço muscular exigido para superar a resistência aumentada das vias respiratórias, assim como a detecção da distensão torácica resultante da hiperinflação do tórax, complacência pulmonar diminuída e aumento do trabalho de respiração. Isso é sentido pelos nervos da parede torácica e se manifesta como sensação de aperto no peito e falta de ar. Quando a obstrução piora, ocorrem hipoxemia e retenção de $CO_2$, perpetuando ainda mais a sensação de dispnéia (falta de ar).

***D.*** Os sintomas dessa paciente são relativamente leves, só ocorrendo intermitentemente. Entre as exacerbações, seus testes da função pulmonar podem ser normais. Durante um ataque, todos os índices de fluxo aéreo expiratório podem estar reduzidos, inclusive $VEF_1$(volume expiratório forçado em 1 s), $VEF_1$/CVF e pico de fluxo expiratório. A CVF (capacidade vital forçada) também pode estar reduzida como resultado do fechamento prematuro da via respiratória. A capacidade pulmonar total, a capacidade funcional residual e o volume residual podem estar aumentados como uma conseqüência da obstrução do fluxo aéreo e do esvaziamento incompleto das unidades pulmonares. A DLCO (difusão do monóxido de carbono) pode se encontrar aumentada por causa do aumento de volume dos pulmões e do sangue capilar.

## CASO 34

***A.*** Embora o insulto primário e os eventos específicos de iniciação da doença, na fibrose pulmonar idiopática, permaneçam desconhecidos, tem sido descrita uma série de eventos celulares comuns que medeiam e regulam o processo inflamatório, bem como a resposta fibrosa. Esta seqüência de eventos consiste em: (1) lesão tecidual inicial; (2) lesão e ativação vascular com o aumento da permeabilidade, exsudação das proteínas plasmáticas para o espaço extracelular, bem como trombose e trombólise variáveis; (3) lesão e ativação epitelial com perda da integridade da barreira e liberação dos mediadores pró-inflamação; (4) aumento da adesão dos leucócitos ao endotélio ativado com o trânsito dos leucócitos ativados para o interstício; e (5) processos de lesão e reparo continuados, caracterizados por alterações nas populações celulares e produção de matriz aumentada.

***B.*** A tosse crônica resulta da irritação crônica das vias respiratórias produzida pela distorção dos brônquios e bronquíolos que acompanha a lesão fibrosa das unidades respiratórias terminais. Múltiplos fatores contribuem para o sintoma de dispnéia. A fibrose do parênquima pulmonar e a diminuição de células surfactantes normais, na fibrose pulmonar idiopática, levam à necessidade de maior pressão de distensão para a inspiração, o que é sentido pelas fibras C nas paredes alveolares fibrosadas ou pelos receptores de estiramento na parede torácica, causando a sensação de dispnéia. Na doença grave, a troca de gases alterada, com desequilíbrio $\dot{V}/\dot{Q}$ (ventilação/perfusão), pode causar hipoxia significativa. A hipoxia contribui tanto para a sensação de dispnéia como para a taquipnéia observada ao exame. Os estertores crepitantes inspiratórios difusos refletem a abertura sucessiva, à inspiração, de unidades respiratórias colapsadas devido à fibrose e perda do surfactante normal. A causa do baqueteamento digital não é conhecida.

***C.*** A radiografia de tórax pode mostrar volumes pulmonares pequenos; densidades aumentadas e mais proeminentes na periferia dos pulmões. Na doença em fase mais avançada, pode ser visto um aspecto em favos de mel, refletindo a fibrose que circunda os alvéolos expandidos.

A fibrose pulmonar produz um padrão restritivo nos testes da função pulmonar, o que se manifesta como reduções na CPT (capacidade pulmonar total), $VEF_1$ e CVF, com preservação ou aumento, da $VEF_1$/CVF e das taxas de fluxo expiratório. A DLCO diminui progressivamente, à medida que a fibrose continua e os capilares pulmonares são obliterados.

## CASO 35

***A.*** Em geral, a insuficiência cardíaca pode ser causada por (1) cargas de trabalho inapropriadas colocadas sobre o coração, tais como sobrecarga de volume ou de pressão; (2) restrição do enchimento do coração; (3) perda de miócitos; ou (4) diminuição da contratilidade dos miócitos.

A história desse paciente é de infarto miocárdico prévio, que deve ter causado perda de miócitos, sendo uma causa provável de sua insuficiência cardíaca. Além disso, ele tem história de hipertensão de longa duração e possível isquemia recente, ambas as quais podem causar diminuição da contratilidade do miocárdio e, portanto, insuficiência cardíaca.

***B.*** O edema pulmonar cardiogênico, como presente nesse paciente, resulta de um aumento líquido da pressão transmural (hidrostática ou oncótica). A pressão transmural aumentada pode resultar de aumento da pressão venosa pulmonar (causando pressão hidrostática capilar aumentada), aumento da tensão superficial alveolar (abaixando, dessa forma, a pressão hidrostática intersticial) ou diminuição da pressão colóide osmótica capilar. Quando a velocidade de ultrafiltração se eleva além da capacidade dos linfáticos pericapilares de removê-lo, o líquido intersticial se acumula. Se a formação excede a capacidade de depuração linfática, resulta na inundação dos alvéolos.

## CASO 36

***A.*** Tromboêmbolos quase nunca se originam na circulação pulmonar. Mais de 95% dos tromboêmbolos pulmonares surgem das veias profundas da extremidade inferior: as veias poplíteas, femorais e ilíacas. Os achados na extremidade inferior direita de calor, eritema e edema — juntamente com um sinal de Homan positivo — nesse paciente apóiam a concepção de que, muito provavelmente, seja esse o local de origem da tromboembolia. Entretanto, é importante observar que a ausência de tais achados na extremidade inferior não exclui o diagnóstico de trombose nesse local, pois os achados nem sempre são sensíveis.

***B.*** Esse paciente tem múltiplos fatores de risco para embolia pulmonar e estava em alto risco para tal evento. Ele tem mais

de 40 anos de idade, foi anestesiado por mais de 30 min para o reparo total do seu joelho e se submeteu a cirurgia ortopédica (o que traz o risco da imobilização). Seu risco para trombose de veia da panturrilha é tão alto quanto 84%, e para embolia pulmonar fatal é de 5% aproximadamente. Todos os pacientes em tais condições devem receber terapia profilática com anticoagulantes no pós-operatório.

***C.*** Todos os pacientes com embolia pulmonar têm algum grau de obstrução mecânica. O efeito depende da proporção da circulação pulmonar que está obstruída (de qual o tamanho do êmbolo) e da gravidade da doença cardiorrespiratória preexistente. À medida que o grau de obstrução da circulação pulmonar aumenta, a pressão na artéria pulmonar se eleva, levando, finalmente, à sobrecarga do ventrículo direito. Na embolia pulmonar grave, pode ocorrer oclusão do trato de saída do fluxo pulmonar, reduzindo intensamente o débito cardíaco e causando colapso cardiovascular e morte.

***D.*** A embolia pulmonar diminui ou elimina a perfusão no sentido distal ao local da oclusão. Inicialmente, a ventilação permanece inalterada ou mesmo aumenta, resultando em segmentos pulmonares com proporções $\dot{V}/\dot{Q}$ altas. Se há uma obstrução completa da perfusão, o espaço morto alveolar se acumula, resultando em dificuldade de excreção do dióxido de carbono. Depois de várias horas, a baixa perfusão reduz a produção de surfactante pelas células alveolares tipo II, provocando edema, colapso alveolar e atelectasia. Essas últimas alterações podem causar diminuição da ventilação. Se a perfusão de tais áreas aumentar, aparecerão áreas com baixas proporções $\dot{V}/\dot{Q}$ As referidas áreas resultam em verdadeiros *shunts*. Tanto as áreas de proporção $\dot{V}/\dot{Q}$ alta como baixa, contribuem para a hipoxemia, e um A–a $\Delta P_{O_2}$ alargado é quase universal na embolia pulmonar aguda.

## CASO 37

***A.*** As três causas mais comuns de estenose aórtica são as anomalias congênitas (unicúspide, bicúspide ou folhetos fusionados), cardiopatia reumática e doença valvar degenerativa resultante de depósito de cálcio. Nesse paciente, a causa mais provável é a cardiopatia reumática. A estenose aórtica congênita geralmente se apresenta antes dos 30 anos, ao passo que a estenose aórtica degenerativa é a causa mais comum em pessoas que têm mais de 70 anos. Além disso, o paciente tem história de faringite estreptocócica recorrente, sugerindo a possibilidade de cardiopatia reumática.

***B.*** Na estenose aórtica, a síncope em geral deve-se a perfusão cerebral diminuída pela obstrução fixa, mas ela também pode ocorrer por causa de arritmias auriculares transitórias com perda da contribuição atrial efetiva ao enchimento ventricular. As arritmias surgindo do tecido ventricular também são mais comuns nos pacientes com estenose aórtica e podem resultar em síncope.

***C.*** A angina pode ser causada por vários mecanismos diferentes. Cerca de metade dos pacientes tem doença arterial coronariana significativa associada, a qual pode levar a angina. Mesmo sem doença arterial coronariana, a estenose aórtica causa hipertrofia ventricular compensatória. A hipertrofia ventricular resulta em aumento da demanda de oxigênio bem como em compressão dos vasos que atravessam o músculo cardíaco, provocando a redução do suprimento de oxigênio. O resultado é isquemia relativa dos miócitos. Finalmente, no caso das valvas aórticas calcificadas, êmbolos de cálcio podem causar obstrução de artéria coronária, embora isso seja raro.

***D.*** O batimento da carótida mostra-se diminuído (*pulsus parvus*) e retardado (*pulsus tardus*) por causa da obstrução fixa ao fluxo. A hipertrofia ventricular esquerda causa o deslocamento lateral do impulso apical e o mantém. O aumento da dependência da contração atrial é responsável pela $S_4$ proeminente. O fluxo através do orifício aórtico restrito resulta no sopro mesossistólico, ao passo que o fluxo de regurgitação causa o sopro diastólico.

***E.*** Uma vez que apareçam sintomas na estenose aórtica, o prognóstico, sem tratamento, é ruim. A expectativa de vida é de 2 anos, se a angina deve-se a estenose aórtica, e 3 anos, se esta é a causa da síncope.

## CASO 38

***A.*** O diagnóstico mais provável nesse paciente é doença arterial coronariana, especificamente *angina do peito*. Como os sintomas são apenas ao exercício e têm sido estáveis por vários meses, o paciente deve ser classificado como tendo angina estável. Se a dor ocorrer em repouso, com atividade cada vez menor ou com duração maior apesar de níveis semelhantes de atividade, ele pode ser classificado como tendo angina instável.

***B.*** De longe, a causa mais comum de doença arterial coronariana é aterosclerose das grandes artérias epicárdicas, sendo esta a causa mais provável no paciente. Uma causa menos comum é o vasospasmo de artéria coronária, encontrado, mais freqüentemente, em indivíduos japoneses. A angina por vasospasmo, com maior freqüência, não está relacionada com exercício. Causas raras são êmbolos e anomalias congênitas.

***C.*** Esse paciente tem vários fatores de risco cardíaco, como sexo masculino, história familiar de doença arterial coronariana, hiperlipidemia, tabagismo e hipertensão.

***D.*** O mecanismo pelo qual as placas ateroscleróticas se formam permanece obscuro e é assunto de muito debate. Parece que a aterosclerose começa cedo na vida, quando os revestimentos endoteliais dos vasos sanguíneos são expostos a estresse tangencial. A lesão que resulta leva as células endoteliais a liberar moléculas de adesão às células vasculares, às quais os monócitos se prendem e penetram no espaço subendotelial, onde engolfam LDL oxidado, formando células espumosas. O endotélio lesionado, em combinação com as células espumosas, forma a estria gordurosa, característica da aterosclerose. O LDL oxidado causa a liberação de citocinas e a inibição de ON. Os músculos lisos vasculares movem-se da média para a íntima, onde se proliferam, depositando colágeno e matriz, e captando LDL oxidado, para formar mais células espumosas. As células T também se acumulam na placa crescente. Células T, células musculares lisas e células endoteliais produzem várias citocinas e fatores do crescimento, responsáveis por mais migração e proliferação celular. Finalmente, a parede arterial espessada e distorcida capta cálcio, criando uma placa quebradiça.

***E.*** A dor torácica deve-se à isquemia do miocárdio que ocorre quando a demanda cardíaca por oxigênio excede o suprimento. No caso de angina estável, ocorre o estreitamento fixo de uma ou mais artérias coronárias pela placa aterosclerótica. Quando o paciente se exercita, a demanda cardíaca por oxigênio aumenta. Entretanto, por causa da diminuição de diâmetro das artérias coronárias, fluxo sanguíneo insuficiente e, portanto, oxigênio insuficiente são fornecidos ao coração. A dor torácica é atribuída a essa isquemia; contudo, demonstrou-se que até 80% dos episódicos isquêmicos são assintomáticos. Pensa-se que a dor torácica, quando presente, é desencadeada pela liberação de adenosina, causando estimulação das fibras aferentes

simpáticas que inervam o átrio e ventrículo. Em seguida, essas fibras atravessam os gânglios simpáticos e cinco raízes dorsais torácicas superiores da medula espinhal. Tais fibras convergem com fibras de outras estruturas no cordão espinhal, o que é responsável pela freqüente sensação de dor na parede torácica, costas e braço.

## CASO 39

***A.*** O diagnóstico provável nesse paciente é pericardite.

***B.*** A causa mais comum de pericardite é infecção. Embora bactérias, protozoários e fungos possam causar pericardite, os vírus são os agressores mais comuns, em particular os vírus *coxsackie*. A infecção por vírus *coxsackie* é a causa mais provável nesse paciente, dados a sua idade jovem, ausência de doenças subjacentes e sintomas prodrômicos virais. A pericardite também ocorre após lesão (p. ex., infarto do miocárdio, toracotomia, traumatismo torácico ou radioterapia). Causas menos comuns são as doenças vasculares do colágeno (lúpus eritematoso, esclerodermia, artrite reumatóide), neoplasias e insuficiência renal.

***C.*** A dor torácica provavelmente deve-se à inflamação do pericárdio. A natureza pleurítica da dor torácica pode ser devida à inflamação da pleura adjacente.

***D.*** O som ouvido à ausculta cardíaca é característico de um ruído de atrito pericárdico, patognomônico de pericardite. Acredita-se que seja causado pela fricção entre as superfícies visceral e parietal do pericárdio. Os três componentes são atribuíveis a movimentos rápidos das câmaras cardíacas. O componente sistólico está relacionado com a contração ventricular e é o mais comumente ouvido. Há dois componentes diastólicos: um no início da diástole, resultante de enchimento ventricular rápido, e um no fim, causado pela contração atrial. É comum que os dois componentes diastólicos se superponham, de modo que um atrito de dois componentes é ouvido mais freqüentemente.

***E.*** Uma complicação da pericardite é o derrame pericárdico. O súbito início do derrame pericárdico pode levar a tamponamento. Essa adição repentina de líquido aumenta a pressão pericárdica ao nível das pressões atrial e ventricular direitas, causando colapso de câmara e enchimento inadequado. Entre os achados físicos compatíveis com tamponamento, incluem-se pressão venosa jugular elevada, hipotensão, pulso paradoxal e abafamento das bulhas cardíacas.

Uma segunda complicação da pericardite é a fibrose, resultando em pericardite constritiva, em que o enchimento no início da diástole é normal, mas interrompido subitamente pelo pericárdio fibrosado e inelástico. Tal cessação do enchimento provavelmente é responsável pela batida diastólica ouvida classicamente nessa doença. Além disso, por causa da limitação de fluxo para o coração, as pressões venosas sistêmicas e, portanto, das jugulares estão elevadas. O sinal de Kussmaul também pode estar presente (*i. e.*, aumento inapropriado da pressão venosa jugular com a inspiração). Finalmente, a elevação das pressões venosas sistêmicas pode levar a acúmulo de líquido no fígado e espaço intraperitonial, resultando em hepatomegalia e ascite.

## CASO 40

***A.*** Geralmente, define-se hipertensão como tensão arterial superior a 140/90 mmHg em três visitas consecutivas ao consultório médico e pré-hipertensão como pressões sanguíneas de 120 a 139/80 a 89 mmHg. Embora esse paciente certamente fosse considerado como tendo tensão arterial alta nessa consulta, ainda não teria um diagnóstico de hipertensão.

***B.*** Na hipertensão grave de longa duração, podem ser observadas retinopatia hipertensiva, inclusive arteríolas estreitadas, ou mesmo hemorragias e exsudatos na retina. Cardiomegalia, resultante de hipertrofia, pode ser observada como um choque da ponta deslocado e proeminente à palpação do precórdio. Uma $S_4$ pode ser ouvida à ausculta cardíaca.

***C.*** São complicações da hipertensão aterosclerose acelerada, resultando em cardiopatia isquêmica, acidentes vasculares trombóticos, hemorragias cerebrais e insuficiência renal. Na hipertensão grave pode ocorrer encefalopatia.

***D.*** De longe, a causa mais comum de hipertensão é a hipertensão essencial, provavelmente a causa nesse paciente. Como ele é de raça negra, a sensibilidade ao sal pode ser um fator contribuinte. Outras causas relativamente comuns são nefropatia difusa, medicamentos, doença da artéria renal e distúrbios neurológicos. Menos comumente, coarctação da aorta, excesso de mineralocorticóides, excesso de glicocorticóides e excesso de catecolaminas podem causar hipertensão.

## CASO 41

***A.*** Os quatro tipos fisiopatológicos principais de choque são o hipovolêmico, distributivo, cardiogênico e obstrutivo. Diante da idade da paciente, história de traumatismo grave e achados físicos, o tipo mais provável nesse caso é o choque hipovolêmico.

***B.*** No choque hipovolêmico, a diminuição do volume sanguíneo leva à perfusão inadequada dos tecidos, o que resulta em aumento da glicólise anaeróbica e produção de ácido láctico. A acidose láctica deprime o miocárdio, diminui a capacidade de resposta vascular periférica às catecolaminas e pode causar coma. A diminuição da pressão sanguínea arterial média reduz a atividade dos barorreceptores arteriais, resultando em descarga vasomotora aumentada, o que causa vasoconstrição generalizada. A vasoconstrição da pele provoca frieza e palidez.

***C.*** Há cinco causas de choque hipovolêmico: hemorragia, traumatismo, cirurgia, queimaduras e perda de líquidos, resultante de vômitos ou diarréia. Essa paciente sofreu um acidente de veículo a motor, resultando em choque traumático, causado por hemorragia abdominal interna, como sugerido pelo exame físico.

## CASO 42

***A.*** Outros aspectos da anamnese a serem pesquisados incluem dor torácica (12%), rubor (14%), sudorese excessiva (50%), desmaio (40%) e sintomas GI, tais como náuseas ou vômitos (19%), dor abdominal (14%) e diarréia (6%).

Além disso, deve-se tentar obter história médica pessoal ou familiar de doenças genéticas, o que aumenta o risco de feocromocitoma, assim como a história familiar de feocromocitoma independente de outras síndromes genéticas. Aproximadamente 20 a 30% dos casos de feocromocitoma têm história familiar. Cerca de metade dos casos com história familiar é causada por uma de três síndromes: neurofibromatose tipo I, síndrome de von Hippel-Lindau e neoplasia endócrina múltipla tipo II (NEM-II). Os restantes parecem ser devidos a mutações da linha germinativa em vários genes, como *RET, VHL, SDHB* e *SDHD*.

***B.*** O feocromocitoma em geral é diagnosticado pela demonstração de concentrações anormalmente altas das catecolaminas ou dos seus produtos de degradação na urina ou no

plasma. Os aumentos das concentrações plasmáticas de metanefrina são maiores e mais consistentes que os das catecolaminas plasmáticas ou das metanefrinas urinárias. Um exame confiável, que mostre níveis de metanefrinas, plasmáticos ou urinários, aumentados, é suficiente, em geral, para estabelecer o diagnóstico. Se a paciente tem sintomas paroxísticos, a coleta de amostra de sangue ou de urina, durante um episódio, pode ser necessária para firmar o diagnóstico. A administração de clonidina, 0,3 mg VO, também pode ser usada para diferenciar pacientes com feocromocitoma daqueles com hipertensão essencial. A clonidina normalmente suprime a atividade do sistema nervoso simpático e abaixa, substancialmente, os níveis plasmáticos de norepinefrina, reduzindo a tensão arterial. Entretanto, em pacientes com feocromocitoma, a clonidina tem pouco ou nenhum efeito sobre a pressão sanguínea ou sobre o nível plasmático de catecolaminas, porque esses tumores se comportam de forma autônoma.

***C.*** Como um tumor do tecido medular supra-renal, o feocromocitoma produz sintomas de excesso das catecolaminas. Ansiedade, cefaléia e palpitações são efeitos diretos da descarga das catecolaminas; a perda ponderal é secundária a um dos efeitos metabólicos das catecolaminas circulantes excessivas. Entre esses, está incluído um aumento da taxa de metabolismo basal bem como da glicólise e glicogenólise, levando a hiperglicemia e glicosúria.

## CASO 43

***A.*** Essa paciente parece sofrer de esofagite de refluxo. Normalmente, o esfíncter esofágico inferior, contraído tonicamente, provê uma barreira efetiva ao refluxo de ácido do estômago de volta para o esôfago, o que é reforçado por ondas peristálticas esofágicas secundárias em resposta ao relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior. A efetividade da barreira pode ser alterada pela perda de tônus do esfíncter esofágico inferior, aumento da freqüência dos relaxamentos transitórios, perda do peristaltismo secundário após um relaxamento transitório, aumento do volume ou da pressão no estômago, ou produção aumentada de ácido, os quais podem tornar mais provável o refluxo de conteúdo gástrico ácido, suficiente para causar dor ou erosão. O refluxo recorrente pode danificar a mucosa, resultando em inflamação, daí o termo *esofagite de refluxo*. O próprio refluxo recorrente predispõe a mais refluxo, porque a fibrose que ocorre com a cicatrização do epitélio inflamado torna o esfíncter esofágico inferior progressivamente menos competente como uma barreira.

***B.*** Muitos fatores, tais como a sua escolha de alimentos (p. ex., chocolate), medicamentos, como os benzodiazepínicos, e o hábito de fumar, diminuem o tônus do esfíncter esofágico inferior, resultando em refluxo do conteúdo estomacal rico em ácido para o lúmen do esôfago. Este processo é exacerbado à noite, quando ela se deita para dormir.

***C.*** A complicação mais comum é o estreitamento do esôfago distal. A obstrução progressiva, inicialmente a alimentos sólidos e mais tarde a líquidos, apresenta-se como disfagia. Outras complicações do refluxo recorrente incluem hemorragia ou perfuração; rouquidão, tosse ou sibilância; e pneumonia como resultado da aspiração de conteúdo gástrico para os pulmões, particularmente durante o sono. Os estudos epidemiológicos sugerem que fumar cigarros e o uso abusivo de álcool, associados ao refluxo recorrente, provocam uma alteração no epitélio esofágico, da histologia escamosa para a colunar, denominada **esôfago de Barrett**. Em 2 a 5% dos casos, o esôfago de Barrett leva a adenocarcinoma esofágico.

## CASO 44

***A.*** A secreção excessiva de ácido ou as defesas da mucosa diminuídas predispõem a doença ácido-péptica, especificamente úlcera gástrica. Acredita-se que a maioria das úlceras gástricas esteja relacionada com deficiência das defesas mucosas, pois a capacidade secretora de ácido e pepsina de alguns pacientes é normal ou mesmo abaixo do normal. Foi proposto que os defeitos da motilidade contribuam para o desenvolvimento de úlcera gástrica em pelo menos três maneiras: (1) por uma tendência do conteúdo duodenal de refluir através de um esfíncter pilórico incompetente (os ácidos biliares no material de refluxo duodenal agem como um irritante e podem ter uma contribuição importante para enfraquecer a barreira mucosa contra o ácido e pepsina); (2) pelo atraso no esvaziamento do conteúdo gástrico, inclusive material de refluxo, para o duodeno; e (3) pelo esvaziamento gástrico demorado e, por conseguinte, retenção de alimentos, resultando em secreção aumentada de gastrina e produção de ácido gástrico. Não se sabe se tais defeitos de motilidade são uma causa ou uma conseqüência da formação de úlcera gástrica. A isquemia da mucosa também pode desempenhar um papel no desenvolvimento de uma úlcera gástrica (ver Resposta B a seguir). Subgrupos de pacientes de úlcera gástrica com cada um desses defeitos têm sido identificados. Assim, os fatores de risco (ingestão de AINE, tabagismo, estresse psíquico, infecção por *H. pylori*) que têm sido associados à úlcera gástrica provavelmente atuam pela diminuição de um ou mais mecanismos de defesa da mucosa.

***B.*** Sabe-se que as prostaglandinas aumentam o fluxo de sangue da mucosa assim como a secreção de bicarbonato e muco, bem como que estimulam o reparo e a renovação das células mucosas. Assim, sua deficiência, resultante da ingestão de AINE ou de outras agressões, pode predispor a gastrite e úlcera gástrica do mesmo modo que a diminuição da secreção de bicarbonato ou de muco devida a outras causas.

***C.*** A bactéria *H. pylori* pode causar doença ácido-péptica por mecanismos múltiplos, como sinal de transdução alterado, resultando em aumento da inflamação, secreção ácida aumentada e defesas mucosas diminuídas. Ela também pode afetar a apoptose no trato GI. Apesar da taxa elevada de associação entre inflamação e infecção por *H. pylori*, o papel importante de outros fatores é indicado pelo fato de que apenas cerca de 15% dos indivíduos infectados com *H. pylori* chegam a desenvolver uma úlcera clinicamente significativa. Esses outros fatores (tanto genéticos como ambientais, tais como fumar cigarros) devem ser responsáveis pelas variações individuais e são importantes do ponto de vista fisiopatológico. Não obstante, o papel do *H. pylori* é de importância clínica especial, porque, dos pacientes que realmente desenvolvem doença ácido-péptica, quase todos têm infecção por *H. pylori*. Além do mais, o tratamento que não erradica o *H. pylori* está associado à rápida recorrência da doença ácido-péptica na maioria dos pacientes. Estudos recentes também têm associado cepas diferentes de *H. pylori* a formas e graus distintos de doença ácido-péptica, e implicado a infecção por *H. pylori* no desenvolvimento de cânceres do trato GI. Os pontos-chave do tratamento para esse paciente consistem em suspensão do ibuprofeno e uso de inibidores da bomba de prótons, para diminuir a produção de ácido, e antibióticos, para tratar a infecção por *H. pylori.*

## CASO 45

***A.*** O esvaziamento gástrico normal é influenciado, em parte, pelo sistema nervoso entérico intrínseco e seu controle autônomo.

Tais sistemas são comprometidos pelo diabetes de longa duração e sua neuropatia autonômica associada.

É provável que a glicemia capilar em ponta do dedo elevada desse paciente se deva a má adesão ao tratamento médico, o que é apoiado pelos 6 meses de piora da sua neuropatia periférica. Entretanto, a gastroparesia recém-diagnosticada pode complicar as tentativas de melhorar o controle da glicemia.

***B.*** A diarréia dele pode ser multifatorial. As contrações pilóricas malcoordenadas podem resultar em entrada no duodeno de um volume demasiadamente grande de quimo, com o qual o intestino delgado lide de forma pouco efetiva. A conseqüência é má absorção, que leva a diarréia. Essa má absorção também predispõe a excesso de crescimento bacteriano, o que pode exacerbar ainda mais sua diarréia.

## CASO 46

***A.*** Como o nome sugere, a *E. coli* enterotoxigênica produz toxinas que causam hipersecreção de fluidos e eletrólitos para o lúmen do intestino delgado através de ativação da adenilciclase e da formação de cAMP, o que é uma diarréia secretória.

***B.*** Ao contrário da diarréia osmótica ou por má absorção, a diarréia secretória continua apesar da pouca ingestão oral. A ausência de fezes sanguinolentas torna a diarréia inflamatória menos provável.

***C.*** Na maioria dos casos de diarréia do viajante causada por *E. coli* patogênica, os sintomas são autolimitados. Prevenir a desidratação é essencial, podendo os casos persistentes ou particularmente graves ser tratados com antibióticos.

## CASO 47

***A.*** A doença de Crohn é uma enterite regional que afeta primariamente o íleo distal e o cólon, mas pode acometer o trato GI da boca ao ânus, como evidenciado pelas úlceras aftosas orais significativas, vistas nesse paciente.

***B.*** A patogênese da doença de Crohn permanece obscura. Tem-se especulado sobre muitos fatores como contribuindo para o desenvolvimento dessa doença, incluindo microrganismos (bactérias e vírus), fatores dietéticos, fatores genéticos, respostas imunes defeituosas e fatores psicossociais. A associação da doença de Crohn a outros distúrbios hereditários conhecidos, tais como fibrose cística e espondilite ancilosante, é evidência indireta de um componente genético. O intestino normal é capaz de modular respostas inflamatórias francas ao bombardeio constante de antígenos dietéticos e microbianos em seu lúmen. Essa modulação pode ser defeituosa na doença de Crohn, resultando em inflamação descontrolada. Tem havido considerável interesse recente sobre o papel das citocinas, tais como as interleucinas e o fator da necrose tumoral (FNT) na doença de Crohn. Os perfis das citocinas da categoria $T_H1$ têm sido implicados na doença de Crohn. Camundongos sem interleucina 10 têm um perfil de citocina $T_H1$ e desenvolvem uma inflamação intestinal semelhante à doença de Crohn. Anticorpos monoclonais ao FNT-$\alpha$ reduzem a inflamação em animais e seres humanos acometidos.

***C.*** As inflamações aguda e crônica causam evolução clínica recidivante e remitente. Complicações, tais como a obstrução do intestino delgado, podem ocorrer em conseqüência de inflamação ativa ou, mais comumente, de estenose por fibrose crônica. Fístulas, abscessos, doença perianal, carcinoma e má absorção são outras complicações conhecidas da doença de Crohn.

***D.*** Entre as manifestações extra-intestinais estão incluídos a artrite migratória, distúrbios inflamatórios da pele, olhos e membranas mucosas, colelitíase por má absorção dos sais biliares do íleo terminal e nefrolitíase por aumento da absorção de oxalatos. A amiloidose é uma complicação séria da doença de Crohn assim como a doença tromboembólica.

## CASO 48

***A.*** A doença por divertículos (diverticulose) afeta, comumente, os pacientes mais velhos e é causada por herniação da mucosa e submucosa através da camada muscular do cólon. Há anormalidades tanto estruturais como funcionais que contribuem para o seu desenvolvimento. A integridade estrutural da camada muscular pode ser comprometida por tecido conjuntivo anormal. A anormalidade funcional pode envolver o desenvolvimento de um gradiente de pressão entre o lúmen do cólon e o espaço peritonial, que resulta de contrações vigorosas da parede necessárias para impelir as fezes através do cólon. As pressões mais altas são necessárias para compensar a pouca ingestão de fibras dietéticas, afetando o volume normal das fezes. Dados epidemiológicos apóiam esta assertiva, pois a incidência de doença por divertículos tem aumentado com a preferência de nossa sociedade por alimentos pobres em fibras e conseqüente obstipação.

***B.*** Opiáceos, para o controle da dor abdominal, devem ser evitados porque aumentam diretamente a pressão dentro do lúmen, podendo aumentar o risco de perfuração.

***C.*** Há duas complicações importantes da diverticulose. O sangramento por artérias intramurais que rompem para dentro dos divertículos é uma causa comum de hemorragia GI inferior nos idosos. A diverticulite, como a verificada nesse paciente, deve-se a uma área focal de inflamação na parede do divertículo, em resposta a irritação por material fecal retido. Tipicamente, febre, dor abdominal e diarréia ou obstipação estão presentes. A infecção local pode progredir para um abscesso com ou sem perfuração, necessitando de intervenção cirúrgica.

## CASO 49

***A.*** A hepatite aguda é um processo inflamatório que causa a morte de células do fígado, o qual pode ser iniciado por infecção viral ou, nesse caso, por exposição tóxica. Fármacos prescritos e vendidas sem receita são causas comuns de lesão hepática aguda, podendo ser divididos em agentes de toxicidade previsível, relacionada com a dose (p. ex., acetaminofeno), e de reações idiossincrásicas, imprevisíveis, tais como a isoniazida. A isoniazida é uma causa infreqüente, porém importante, de hepatite aguda, podendo, em indivíduos suscetíveis, ser devida à predisposição genética a certas vias do metabolismo da substância que criam intermediários tóxicos. As reações sinérgicas entre fármacos também têm sido implicadas na insuficiência hepática aguda. A recuperação da função hepática normal segue-se, tipicamente, à pronta suspensão do agente agressor.

***B.*** Os achados histológicos na hepatite aguda incluem degeneração e necrose focal das células hepáticas, inflamação portal com infiltração das células mononucleares, proeminência dos ductos biliares e colestase. Menos comumente, a hepatite aguda pode resultar em necrose hepática em pontes. A arquitetura dos lóbulos é amplamente restaurada na fase de recuperação.

***C.*** A icterícia da pele e escleróticas ao exame físico sugere hiperbilirrubinemia por colestase intra-hepática causada por lesão aguda do fígado. Em conseqüência, a bilirrubina conjugada

é excretada inadequadamente na bile, explicando o aspecto cor de barro das fezes. A bilirrubina conjugada também é expelida dos hepatócitos para a corrente sanguínea, e seus metabólitos hidrossolúveis são excretados pelos rins, escurecendo a urina. Essas alterações nas fezes e urina precedem, freqüentemente, a icterícia clinicamente evidente. A cor amarelada da pele reflete o acúmulo de metabólitos hidrossolúveis da bilirrubina e, em geral, não é apreciada ao exame até que a bilirrubina sérica se eleve acima de 2,5 mg/dℓ.

## CASO 50

***A.*** Esse paciente tem infecção crônica por hepatite B. A ausência de episódios agudos recorrentes e de comprometimento extra-hepático sugere infecção crônica persistente. Marcadores histológicos, sorológicos e auto-imunes adicionais são úteis para determinar, mais precisamente, se a infecção por hepatite B é crônica persistente ou crônica ativa.

***B.*** Cerca de 5% dos pacientes com infecção aguda por hepatite B montam uma resposta imunológica que falha em livrar o fígado do vírus, resultando num estado de portador crônico. Cerca de 66% desses pacientes desenvolvem infecção crônica persistente caracterizada por evolução relativamente benigna e progressão rara para cirrose. Cerca de 33% desenvolvem doença crônica ativa marcada por alterações histológicas, tais como necrose em saca-bocados, inflamação portal, arquitetura dos lóbulos distorcida e fibrose. Os pacientes com hepatite crônica ativa estão em maior risco de progressão para cirrose e, independentemente desse risco, são predispostos ao carcinoma hepatocelular.

***C.*** A superinfecção por hepatite D aumenta a probabilidade de hepatite crônica ativa, além daquela que, em geral, segue-se à infecção por hepatite B isolada. A infecção concomitante está associada a uma alta incidência de insuficiência hepática fulminante.

***D.*** A mediação imunológica da lesão é apoiada pelos resultados da biopsia do fígado, demonstrando inflamação com infiltração linfocitária. O DNA viral integra-se ao genoma da célula infectada, e os antígenos virais são expressos na superfície, associados a determinantes HLA da classe I, resultando em citotoxicidade linfocitária. O grau de lesão está largamente relacionado com a replicação viral e à resposta imune do hospedeiro.

## CASO 51

***A.*** O mecanismo exato da lesão hepática induzida pelo álcool é desconhecido; entretanto, pensa-se que a distorção acentuada da arquitetura hepática, depósitos de tecidos fibroso e cicatricial, bem como a formação de nódulos regenerativos resultem de múltiplos processos. O uso crônico de álcool tem sido associado à deficiência da síntese protéica, peroxidação lipídica e formação de acetaldeído, que podem interferir na integridade da membrana lipídica e desarranjar as funções celulares. Hipoxia local assim como citotoxicidade mediada por células e por anticorpos também têm sido implicadas.

***B.*** A hipertensão portal é responsável, em parte, por muitas das complicações da cirrose, como ascite clinicamente aparente, um sinal de doença hepática associado à má sobrevida a longo prazo. Embora nenhuma hipótese isolada possa explicar a sua patogênese, a hipertensão portal e a retenção renal de sódio inapropriada são elementos importantes de qualquer teoria. A hipertensão portal modifica a arquitetura hepatocelular, resultando em aumento da resistência vascular intra-hepática, o que eleva as pressões nos sinusóides, transmitidas à veia porta e a outros leitos vasculares. Resultam esplenomegalia e *shunt* portos-sistêmico. Vasodilatadores, tais como o óxido nítrico, são desviados do fígado e não depurados da circulação, resultando em vasodilatação das arteríolas periféricas. A diminuição da perfusão da artéria renal por essa vasodilatação é percebida pelo rim como um déficit de volume intravascular, estimulando a reabsorção de sódio e água. Ao superar a pressão oncótica, a pressão hidrostática, aumentada pela retenção de fluido na veia porta, resulta em formação de ascite. Excedendo a capacidade de drenagem linfática, a ascite acumula-se no peritônio.

***C.*** A esplenomegalia e hiperesplenismo são uma conseqüência direta da pressão venosa portal elevada. A trombocitopenia e anemia hemolítica ocorrem tanto como um resultado da seqüestração de células do sangue pelo baço como pelo efeito depressivo do álcool sobre a medula óssea. Nesse paciente, as equimoses freqüentes e o tempo de protrombina elevado chamam atenção para a coagulopatia verificada na cirrose e doença hepática crônica. Em conseqüência da excreção inadequada de bile, há uma deficiência de absorção da vitamina K lipossolúvel, uma vitamina necessária à ativação dos fatores específicos da coagulação. Além disso, a síntese hepática inadequada de outros fatores da coagulação causa uma coagulopatia.

## CASO 52

***A.*** A doença do trato biliar é uma causa comum de pancreatite aguda. Há uma hipótese de que o agente precipitante seja a obstrução do colédoco e dos canais pancreáticos principais por um cálculo biliar alojado na ampola de Vater. A lesão do parênquima pode ser causada pelo refluxo local de bile ou de conteúdo duodenal. Foi proposto, também, que a inflamação seja causada por toxinas bacterianas ou por ácidos biliares livres transportados da vesícula biliar para o pâncreas através dos linfáticos.

***B.*** Embora a coledocolitíase pareça ser a causa mais provável da pancreatite aguda dessa paciente, outras causas devem ser consideradas, como, por exemplo, o uso de álcool, infecções (virais, bacterianas, parasitárias), drogas concomitantes, cirurgias recentes, doença reumatológica associada e história familiar de pancreatite. Exames laboratoriais, tais como o cálcio sérico e perfil lipídico, incluindo os triglicerídios, podem ser úteis para afastar as causas metabólicas importantes de pancreatite. Note-se, contudo, que a causa da pancreatite permanece obscura, apesar de avaliação detalhada, em cerca de 25% dos casos. Para ajudar como guia no prognóstico, os critérios de Ranson requerem uma avaliação do leucograma, glicemia, LDH e AST.

***C.*** A síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) pode ser causada, em parte, por enzimas pancreáticas ativadas, tais como as fosfolipases circulantes, liberadas na circulação sistêmica, e que interferem na função normal do surfactante pulmonar. Além disso, a liberação sistêmica das citocinas tanto da família CC como da CXC, e da endotoxina, começando pouco depois do início da dor, e atingindo o pico 36 a 48 h mais tarde, corresponde no tempo com o profundo declínio clínico observado. Em especial, a substância P, a neurocinina 1 e o fator ativador das plaquetas (FAP) estão envolvidos nas respostas pró-inflamação verificadas na lesão pulmonar aguda associada à pancreatite.

## CASO 53

***A.*** O alcoolismo é a causa mais comum de pancreatite crônica, sendo responsável por 70 a 80% dos casos. O risco está

diretamente relacionado com a duração e quantidade do consumo de álcool, mas, de fato, somente 5 a 10% dos grandes bebedores desenvolvem a doença.

*B.* Pensa-se que o etanol causa a secreção das proteínas pancreáticas insolúveis, que se calcificam e obstruem o canal pancreático, resultando em fibrose progressiva e destruição subseqüente do tecido glandular. Além disso, as deficiências de antioxidantes dietéticos, tais como o zinco e selênio, podem levar ao acúmulo de radicais livres tóxicos. Diferente das outras formas de pancreatite crônica, a doença crônica relacionada com o álcool pode evoluir a partir de múltiplos episódios de pancreatite aguda grave.

*C.* A má absorção de gorduras é uma das marcas da insuficiência pancreática grave. Na pancreatite crônica, a inflamação de longa duração e a fibrose destroem o tecido exócrino e levam ao aporte inadequado de enzimas digestivas ao duodeno tanto no estado prandial como no pós-prandial. O aporte inadequado de bicarbonato deixa de inibir a desativação das enzimas e ácidos biliares pelo ácido gástrico. Em conseqüência, os sais biliares se precipitam, e a formação de micelas, necessárias à absorção intestinal de gorduras, fica prejudicada. Além disso, a ingestão crônica de álcool pode reduzir a função pancreática exócrina independentemente, pela inibição direta das vias colinérgicas e da colecistocinina.

*D.* Os inibidores da bomba de prótons podem ser uma terapia adjuvante útil juntamente com a reposição de enzimas pancreáticas, por diminuírem a secreção ácida gástrica pós-prandial comumente verificada em pacientes com insuficiência pancreática grave.

## CASO 54

*A.* A lei de Courvoisier diferencia as causas dos achados da vesícula biliar ao exame físico. Uma vesícula biliar palpável torna os cálculos biliares do colédoco menos prováveis que o carcinoma do pâncreas, porque, tipicamente, os cálculos biliares resultam em inflamação e formação subseqüente de tecido cicatricial, resultando em uma vesícula biliar encolhida em vez de distendida.

*B.* Os adenocarcinomas do pâncreas podem se apresentar com anemia, doença tromboembólica migratória ou coagulação intravascular disseminada. As coagulopatias podem estar relacionadas com a liberação de tromboplastinas dentro das secreções mucosas do adenocarcinoma.

*C.* Os fatores de prognóstico clínico incluem o tamanho do tumor, local, estágio clínico, metástases para os linfonodos, tipo de cirurgia, anemia necessitando de transfusão sanguínea, estado quanto ao desempenho de atividades e radioterapia adjuvante. Os fatores não-clínicos também influenciam o prognóstico, como, por exemplo, os achados histológicos, DNA por citometria de fluxo e análises de ploidia; os tumores diplóides representam um subgrupo da doença um tanto menos agressivo. O prognóstico em geral ruim (< 5% de sobrevida de 5 anos, e somente 15 a 20% dos pacientes submetidos a ressecções curativas do tumor vivem > 5 anos) pode ser atribuído, primariamente, ao estágio avançado da doença por ocasião da apresentação clínica, à taxa rápida de expansão local do tumor e à disseminação sistêmica precoce.

## CASO 55

*A.* O resumo clínico e a creatinocinase elevada sugerem necrose tubular aguda (NTA) induzida por rabdomiólise. As lesões por esmagamento liberam mioglobina na corrente sanguínea, a qual se precipita nos túbulos renais, causando toxicidade intra-renal e insuficiência subseqüente. Com esse defeito subjacente, a terapia antibiótica pode exacerbar a situação ou causar uma nefrite intersticial inflamatória separadamente. A ausência de hipotensão documentada torna menos provável a NTA mediada por isquemia.

*B.* A excreção fracionada de sódio, $FE_{Na^+}$, derivada da dosagem de sódio e creatinina na urina e plasma, reflete a capacidade renal de gerar uma urina concentrada. Essa função é perdida, essencialmente, no cenário de necrose tubular aguda, e a osmolaridade da urina da paciente provavelmente é inferior a 350 mOsm/ℓ. Mais comumente, na situação de NTA induzida por mioglobinúria, sua $FE_{Na^+}$ seria maior que 2%; entretanto, tem sido observada a ocorrência de $FE_{Na^+}$ menor que 1% em alguns casos de rabdomiólise.

*C.* As linhas-mestras do tratamento envolvem a manutenção de diurese alcalina vigorosa, para prevenir a precipitação de mioglobina nos túbulos, e ajustar as doses dos antibióticos depurados pelos rins, para prevenir maior nefrotoxicidade.

## CASO 56

*A.* Essa paciente provavelmente sofre de osteoporose, acelerada por sua insuficiência renal subjacente. A patogênese da doença óssea tem fatores múltiplos. O cálcio é mal absorvido pelos intestinos por causa dos níveis diminuídos, gerados pelos rins, da vitamina 1,25-$(OH)_2D_3$. Resulta hipocalcemia, ainda mais exacerbada pelos níveis séricos elevados de fosfato em função da dificuldade de excreção dele pelos rins. O cálcio sérico baixo e a hiperfosfatemia desencadeiam a secreção de PTH, que espolia o cálcio ósseo e contribui para osteomalacia e osteoporose. Também estão implicadas a diminuição da capacidade do osso de responder à vitamina $D_3$ e a acidose metabólica crônica.

*B.* A fadiga fácil é atribuível, freqüentemente, à anemia normocrômica, normocítica, verificada na insuficiência renal crônica. Isso ocorre, primariamente, por causa da síntese deficiente de eritropoietina pelo rim e por uma perda do seu efeito estimulador sobre a medula óssea. Para melhorar os sintomas, inicia-se a eritropoietina exógena, para elevar o hematócrito acima dos 25 a 28%, verificados, tipicamente, nos pacientes com insuficiência renal crônica.

*C.* Um ruído de atrito pericárdico sugere pericardite relacionada com uremia. Pensa-se que isso ocorra por toxinas urêmicas que irritam e inflamam o pericárdio. A ausência de tal achado, a falta de asterixe e a clareza do estado mental sugerem que, apesar da insuficiência renal crônica subjacente, a paciente não exibe evidências de uremia nessa ocasião.

## CASO 57

*A.* O edema periférico é essencial para o diagnóstico de síndrome nefrótica e ocorre quando a albumina sérica cai abaixo de 3 mg/dℓ. Entretanto, o edema primariamente é uma conseqüência direta da retenção de sódio resultante de uma queda da TFG por doença renal antes que por enchimento arterial deficiente, em virtude de baixa pressão oncótica do plasma no cenário de hipoalbuminemia.

*B.* A doença por lesão mínima, como o nome sugere, está associada a poucas (ou nenhuma) alterações aparentes à microscopia óptica, ao contrário dos outros subtipos de glomerulonefrite, associados a graus variáveis de esclerose segmentar ou de espessamento da membrana basal. A coloração por

imunofluorescência geralmente não é notável, ao passo que a glomerulonefrite membranosa se caracteriza por depósitos uniformes de IgG e C3 ao longo das alças capilares. Entretanto, as alterações patológicas são mais evidentes à microscopia eletrônica, que revela a obliteração dos processos podais do epitélio. A doença por lesão mínima, tipicamente, é verificada em crianças — mas, quando encontrada em adultos, pode ser idiopática ou se seguir a uma infecção do trato respiratório superior, estar associada a tumores, tais como a doença de Hodgkin, ou estar relacionada com reações de hipersensibilidade.

***C.*** A síndrome nefrótica está associada a um estado de hipercoagulabilidade resultante da perda de outras proteínas, além da albumina, envolvidas na coagulação normal, tais como a antitrombina III e as proteínas C e S. A imobilização, por uma internação hospitalar prolongada, põe esse paciente em risco adicional de trombose venosa profunda.

## CASO 58

***A.*** Esse paciente está se apresentando com seu primeiro episódio de doença por litíase renal. Mais comumente, os cálculos contêm cálcio e refletem hipocalciúria idiopática. O hiperparatireoidismo e a hiperuricosúria são outras causas importantes de cálculos de cálcio. Se o paciente for capaz de coletar um cálculo eliminado, a análise da composição dele ajudará no diagnóstico do subtipo e na adequação do tratamento.

***B.*** Depois de conseguido o controle efetivo da dor, o paciente pode retornar para casa, e a hidratação adequada, com 2 ℓ/dia, deve ser reforçada. A hidratação pode diluir substâncias desconhecidas que predispõem à formação de cálculos, e minimizar a probabilidade da precipitação de $Ca^{2+}$ no néfron. Em formadores de cálculos conhecidos, uma dieta rica em proteínas predispõe à nefrolitíase cálcica recorrente, o que resulta de aumento transitório da reabsorção de cálcio dos ossos e do aumento da filtração através do néfron, em resposta a uma carga de proteína que estimula a TFG. Deve-se evitar uma dieta rica em sódio, porque o $Na^+$ predispõe à excreção de cálcio e aumenta a saturação de urato monossódico, que age como um nicho para a formação do cálculo de oxalato de cálcio. Finalmente, pode-se considerar a suplementação com citrato por causa da sua capacidade de fazer a quelação do cálcio em solução, formando complexos solúveis em oposição ao oxalato ou fosfato de cálcio.

***C.*** Os fragmentos de cálculos da pelve renal, que se desgarram e viajam ureter abaixo, produzem a síndrome dolorosa conhecida como cólica renal. A distensão ao nível da pelve renal, ureter ou cápsula renal pode provocar dor, que pode se tornar muito significativa na situação de obstrução aguda.

## CASO 59

***A.*** O hiperparatireoidismo primário é responsável pela maioria dos casos de hipercalcemia em pacientes de ambulatório. Dadas a natureza crônica dos sintomas dessa mulher e sua história de cálculos renais recorrentes, esse é o diagnóstico mais provável. Entretanto, particularmente em indivíduos mais velhos, a hipercalcemia associada a neoplasia maligna é outra causa importante a considerar. Medicamentos, especialmente o lítio e os diuréticos tiazídicos, também causam hipercalcemia. Outras causas são a hipercalcemia hipocalciúrica familiar, tireotoxicose, doenças granulomatosas, síndrome do leite-álcali e insuficiência supra-renal.

***B.*** No hiperparatireoidismo primário, há secreção excessiva de PTH em relação ao cálcio sérico, o que se deve tanto a um aumento da massa celular das paratireóides como a uma sensibilidade reduzida aos níveis séricos de cálcio, resultando em um defeito regulador qualitativo da secreção do PTH sérico.

O gene *PRAD1*, que produz a ciclina D1, tem sido implicado na patogênese do hiperparatireoidismo primário. As ciclinas são proteínas reguladoras do ciclo celular. O *PRAD1* e o gene codificador do PTH estão situados no braço longo do cromossomo 11. Ocorre um evento de inversão, levando à justaposição do domínio regulador 5′ do gene do PTH a montante do gene *PRAD1*, o que provoca uma transcrição regulada anormalmente do gene *PRAD1* em um modo específico da paratireóide. A geração excessiva do produto do gene *PRAD1*, a ciclina D1, aumenta a proliferação celular.

O gene *MEN1*, também no cromossomo 11, tem sido implicado tanto em parentes com MEN-I como em até 25% das pessoas com hiperparatireoidismo primário benigno não-familiar. O *MEN1* parece ser um gene supressor de tumores. O hiperparatireoidismo tanto no MEN-IIa como no MEN-IIb parece ser causado por mutações na proteína RET.

***C.*** O diagnóstico de hiperparatireoidismo primário é confirmado pelo menos por duas dosagens de cálcio sérico e PTH intacto. Um PTH elevado ou normal em uma situação de hipercalcemia confirma o diagnóstico.

## CASO 60

***A.*** A hipercalcemia ocorre mais comumente em tumores sólidos, principalmente carcinomas das células escamosas, carcinoma das células renais e carcinoma da mama. Também ocorre, freqüentemente, no mieloma múltiplo, aparecendo menos comumente nos linfomas e leucemias. Considerando a história de tabagismo de longa duração desse paciente e o exame pulmonar anormal, o diagnóstico mais provável é carcinoma das células escamosas do pulmão.

***B.*** O PTH sérico não deve ser detectável, e o PTHrP deve estar elevado, o que se deve ao fato de que 70 a 80% dos casos de hipercalcemia induzida por neoplasias malignas são causados por secreção de PTHrP pelo tumor, sendo isso verdadeiro para a hipercalcemia induzida por carcinoma das células escamosas.

***C.*** O PTHrP é homólogo do PTH em seu terminal amina, sendo reconhecido pelo receptor PTH tipo 1. Por isso, ele tem efeitos sobre o osso e rim semelhantes aos do PTH, inclusive aumentando a reabsorção óssea e a excreção de fosfato, bem como diminuindo a excreção renal de cálcio.

## CASO 61

***A.*** As glândulas paratireóides ficam muito próximas da glândula tireóide e, por isso, estão em risco de traumatismo, perda da vasculatura ou remoção durante a cirurgia da tireóide. A lesão das glândulas paratireóides resulta em diminuição da liberação de PTH com resultante incapacidade de manutenção das concentrações séricas de cálcio. Como o PTH é necessário para estimular a produção renal de 1,25-$(OH)_2$D, os níveis desta estão baixos nos pacientes com hipoparatireoidismo, o que leva à redução da absorção intestinal de cálcio. Na ausência de níveis adequados de PTH e 1,25-$(OH)_2$D, a mobilização de cálcio dos ossos é anormal. Além disso, como menos PTH está disponível para atuar no néfron distal, a excreção urinária de cálcio pode ser alta. Uma combinação desses mecanismos é responsável pela hipocalcemia verificada no hipoparatireoidismo.

Pode haver um período de latência prolongado, antes que se desenvolva a hipocalcemia sintomática. O hipoparatireoidismo

pode variar em gravidade. Nesse caso, é provável que a paciente tenha apenas diminuição das reservas das paratireóides. O aumento do estresse sobre as suas glândulas paratireóides por causa de sua gravidez provavelmente precipitou os sintomas de hipocalcemia.

*B.* O sinal de Chvostek é pesquisado percutindo o nervo facial anterior ao ouvido. Tremores dos músculos faciais do mesmo lado constituem um teste positivo. Um sinal de Trousseau positivo é demonstrado inflando o manguito do tensiômetro acima da pressão sanguínea sistólica por 3 min. As contrações e espasmos musculares dolorosos do carpo significam um teste positivo. Ambos os sinais são indicativos de tetania latente, secundária a hipocalcemia.

*C.* O fosfato sérico freqüentemente, mas não invariavelmente, está elevado no hipoparatireoidismo. A hiperfosfatemia ocorre porque se perde o efeito do PTH que promove a excreção de fosfato sobre o túbulo proximal.

## CASO 62

*A.* O carcinoma medular da tireóide é uma neoplasia das células C, as quais, como são células neuroendócrinas, têm a capacidade de liberar vários hormônios. A secreção de serotonina, prostaglandinas ou calcitonina provavelmente causa a diarréia aquosa (secretória) que essa paciente tem. As ondas de rubor geralmente são causadas por produção pelo tumor ou de substância P ou de peptídio relacionado com o gene da calcitonina ambos vasodilatadores.

*B.* O diagnóstico seria feito com maior eficiência pela aspiração com agulha fina dos nódulos tireoidianos, o que deve demonstrar a lesão característica das células C com imunocoloração positiva para calcitonina. Um nível sérico de calcitonina também seria benéfico, porque tipicamente, ele está elevado no carcinoma medular e se correlaciona com a extensão da carga tumoral. Os níveis de calcitonina podem ser monitorados durante o tratamento, para avaliar a resposta.

*C.* Como observado, os níveis séricos de calcitonina são um meio útil de avaliação da carga tumoral e para a monitoração da progressão da doença durante e após o tratamento. O antígeno carcinoembrionário (ACE) também se mostra freqüentemente elevado em pacientes com carcinoma medular e está presente em todos os estágios da doença. Os aumentos rápidos do ACE predizem uma evolução clínica pior.

Todos os pacientes com carcinoma medular da tireóide devem ser testados para o oncogene *RET*. Embora essa paciente negue história familiar de NEM, é jovem (< 40 anos) e tem um tumor bilateral, ambos concernentes a formas hereditárias do carcinoma medular, e síndromes NEM. Mais de 90% dos pacientes com NEM-II albergam mutações *RET*. Mesmo os casos esporádicos de carcinoma medular devem ser testados para mutações *RET*, porque mutações novas no gene *RET* freqüentemente estão presentes, e membros da família podem, então, ser triados em busca dessas mutações.

Se a síndrome NEM-II for detectada nesta paciente, deverá ser testada para feocromocitoma por determinações das metanefrinas plasmáticas ou urinárias, e por TC das supra-renais, antes de se submeter à cirurgia da tireóide.

## CASO 63

*A.* A genética é muito importante na determinação do pico de massa e perda ósseas. Contudo, vários fatores hormonais e ambientais podem reduzir o pico de massa óssea determinado geneticamente ou acelerar a perda de minerais dos ossos e, assim, representar fatores de risco importantes para a osteoporose. O fator etiológico mais importante na osteoporose é a deficiência de esteróides sexuais, ou estrogênios no caso de mulheres na pós-menopausa, ou testosterona em homens com hipogonadismo. Uma outra causa importante é o excesso de cortisol ou sob a forma do uso de corticosteróides exógenos ou de excesso endógeno na síndrome de Cushing. Outros medicamentos, tais como a heparina, hormônio tireoidiano e anticonvulsivantes, também podem causar osteoporose. Imobilização, uso abusivo de álcool e tabagismo são outros fatores de risco importantes. A dieta, com ingestão adequada de cálcio e vitamina D, bem como exercícios com halteres também são vitais, por serem necessários para construir o pico de massa óssea e minimizar a perda. Muitos distúrbios adicionais, afetando os sistemas GI, hematológico e o tecido conjuntivo podem contribuir para o desenvolvimento da osteoporose (Quadro 17.10).

*B.* Essa paciente provavelmente tem uma combinação de osteoporose pós-menopausa e relacionada com a idade. A osteoporose pós-menopausa é causada por aceleração da reabsorção óssea. Embora a formação de osso também esteja aumentada, é insuficiente para contrabalançar completamente a reabsorção, e o resultado líquido é perda óssea. A base celular para a ativação da reabsorção óssea, na osteoporose pós-menopausa, é um tanto obscura. Os osteoclastos têm receptores do estrogênio, o que pode ser responsável, pelo menos em parte, por sua ativação durante a deficiência estrogênica. Há, também, evidências de que as citocinas estimuladoras dos osteoclastos, tais como a interleucina 6, são liberadas de outras células ósseas depois da menopausa.

A patogênese da osteoporose relacionada com a idade ou senil é ainda menos clara. Novamente, há um desacoplamento da reabsorção com a formação de osso, de modo que a formação óssea não acompanha o passo da reabsorção. A deficiência de cálcio e de 1,25-$(OH)_2$D é um fator patogênico importante. À medida que as pessoas envelhecem, a absorção intestinal de cálcio diminui, enquanto a perda renal é preservada, resultando em um aumento da necessidade dietética de cálcio, o que ocorre em um tempo em que a maioria das pessoas reduz a sua ingestão de cálcio.

Além disso, alguns indivíduos mais idosos podem ter deficiência de vitamina D, prejudicando mais ainda sua capacidade de absorver cálcio. Particularmente nos climas setentrionais, em que a exposição à luz solar é reduzida nos meses de inverno, níveis baixos, fronteiriços, de 1,25-$(OH)_2$D e hiperparatireoidismo secundário leve são evidentes no final do inverno.

O hiperparatireoidismo secundário também pode ocorrer no idoso em conseqüência da função renal diminuída. À medida que a função renal se deteriora, o mesmo pode ocorrer com a produção renal de 1,25-$(OH)_2$D, aumentando, assim, a secreção do PTH. A secreção reduzida de 1,25-$(OH)_2$D também resulta em redução da absorção de cálcio, exacerbando a incapacidade intrínseca do intestino idoso de absorver esse mineral. Como a capacidade de resposta da glândula paratireóide ao cálcio parece estar reduzida com o envelhecimento, o hiperparatireoidismo verificado no idoso aparenta ser a conseqüência dos efeitos combinados do envelhecimento sobre o rim, intestino e glândula paratireóide.

*C.* Na osteoporose, há três fatores de risco principais para fraturas: diminuição da densidade óssea, má qualidade dos ossos e quedas. Para cada desvio-padrão da densidade óssea média para a idade, o risco de fraturas é duplicado ou triplicado. A microarquitetura do osso também determina a sua força

mecânica e capacidade de suportar tensões. Finalmente, as fraturas raramente ocorrem, a menos que as pessoas caiam ou sofram algum outro traumatismo. Fraqueza muscular, deficiência visual, equilíbrio deficiente, uso de sedativos e fatores ambientais (p. ex., degraus, tapetes), são fatores de risco importantes para quedas e, portanto, para fraturas.

***D.*** A taxa de mortalidade aos seis meses para a fratura do quadril é aproximadamente de 20%, resultando principalmente das complicações de imobilizar uma pessoa frágil em um leito hospitalar. As complicações incluem embolia pulmonar e pneumonia. Cerca de metade das pessoas idosas com fratura do quadril nunca volta a caminhar livremente.

***E.*** Os tratamentos para a redução da massa óssea incluem suplementação com cálcio e vitamina D, terapia de reposição de estrogênios, com reposição hormonal, ou raloxifeno, agentes anti-reabsorção, tais como os bifosfonatos e a calcitonina, assim como PTH.

## CASO 64

***A.*** A osteomalacia pode resultar de deficiência de vitamina D, deficiência de fosfato, hipofosfatasia e várias substâncias tóxicas (fluoreto, alumínio e agentes de ligação do fosfato) com efeitos sobre ossos. A deficiência de vitamina D é a causa mais provável nessa paciente, a qual se encontra confinada em casa e no leito, num apartamento de subsolo, impedindo exposição adequada à luz solar. É uma vegetariana estrita que evita até mesmo se alimentar de laticínios, de modo que tem exposição limitada ou nenhuma a suplementação dietética. Finalmente, a evidência radiológica de pseudofratura dos ramos pubianos é fortemente indicativa de osteomalacia por deficiência de vitamina D.

***B.*** A deficiência de vitamina D produz osteomalacia em dois estágios. Inicialmente, a diminuição de vitamina D leva à redução da absorção intestinal de cálcio e hiperparatireoidismo secundário. O cálcio sérico é mantido à custa do aumento da excreção renal de fosfato e hipofosfatemia. Entretanto, finalmente, segue-se a hipocalcemia. O aporte deficiente de cálcio e fosfato ao osso resulta em prejuízo da mineralização da matriz. Osteóide, ou matriz desmineralizada, acumula-se, por isso, nas superfícies formadoras de osso.

***C.*** Se for feita uma biopsia óssea para histomorfometria quantitativa, encontrar-se-ão veios de osteóide e redução da taxa de mineralização.

## CASO 65

***A.*** A cetoacidose é causada por intensa deficiência de insulina, verificada mais comumente em pacientes com diabetes melito tipo 1, podendo ser a apresentação inicial de tal distúrbio. Entretanto, nesse paciente com história de diabetes tipo 2 de longa duração e a resultante resistência à insulina, bem como déficit real desse hormônio, a cetose foi precipitada por infecção aguda. Nesse caso, a celulite grave induziu à produção de hormônio contra-regulador que inibe a ação da insulina. Assim, na ausência efetiva de insulina, a lipólise gera ácidos graxos, convertidos, preferencialmente, em corpos cetônicos pelo fígado, resultando em cetoacidose.

***B.*** O estado mental alterado na cetoacidose diabética bem como no coma hiperosmolar correlaciona-se mais proximamente com o grau de hiperosmolaridade induzido pela hiperglicemia e com a diurese osmótica associada. Uma desidratação intracelular profunda ocorre no cérebro, à medida que fluido se desloca em resposta à osmolalidade plasmática elevada. A osmolalidade efetiva nesse paciente é calculada como a seguir: $2(132 + 3{,}7) + 488/18 = 298{,}5$. O coma ocorre quando a osmolalidade efetiva do plasma atinge 340 mOsm/$\ell$. Embora alterações do estado mental possam aparecer quando a osmolalidade plasmática se eleva acima do limite superior da normalidade (295 mOsm/$\ell$), os pacientes não exibem, em geral, nada mais que torpor discreto a moderado no nível de osmolaridade verificado. Por isso, devem ser consideradas outras possíveis causas de alteração do estado mental, como acidente vascular cerebral, infecção e drogas.

***C.*** Esse paciente exibe respiração de Kussmaul (hiperpnéia que reduz efetivamente o $P_{CO_2}$, para compensar parcialmente a acidose metabólica subjacente). Esse padrão respiratório ocorre, comumente, com um pH sanguíneo menor que 7,20. Além disso, o odor de frutas descrito em relação a seu hálito deve-se à acetona dos cetoácidos, produzidos em tal distúrbio.

***D.*** As linhas-mestras para o tratamento da cetoacidose diabética incluem terapia concomitante com insulina, bem como reposição de água livre e eletrólitos. A diurese osmótica resulta em perda significativa de água livre e espoliação do potássio corporal total. Entretanto, o potássio sérico parece normal por causa do desvio de $K^+$ — para fora das células e para dentro do espaço extracelular — induzido por acidose, hiperglicemia e falta de insulina. A correção da acidose e hiperglicemia com a terapia insulínica desvia o potássio de volta para dentro das células. A menos que cuidadosamente monitorado e reposto, o $K^+$ sérico pode cair a níveis perigosamente baixos, levando a arritmias cardíacas potencialmente fatais. A depleção de fosfato também pode ocorrer, mas a reposição só é considerada nos casos graves por causa do risco da administração intravenosa de fosfato.

## CASO 66

***A.*** A tríade de Whipple estabelece os critérios diagnósticos para a hipoglicemia: (1) sintomas e sinais de hipoglicemia, (2) nível baixo de glicose no plasma associado e (3) melhora dos sintomas com a administração de glicose. O autodiagnóstico de ataques hipoglicêmicos por esse paciente satisfaz os referidos critérios.

***B.*** A idade do paciente e a hipoglicemia em jejum são sugestivas de insulinoma, um tumor secretor de insulina, das células B das ilhotas de Langerhans. Durante o exercício, normalmente os níveis de insulina declinam, permitindo significativa captação de glicogênio na periferia. Além disso, a saída de glicose do fígado, estimulada pelo glucagon, aumenta, de modo a manter níveis séricos de glicose adequados, e os hormônios contra-reguladores mobilizam ácidos graxos para a cetogênese e oxidação dos ácidos pelos músculos. Contudo, durante o exercício, um nível elevado de insulina, secretada por um insulinoma, suprime a saída da glicose mediada pelo glucagon, enquanto a captação periférica de glicose, induzida pela insulina, continua. Assim, o paciente torna-se hipoglicêmico, e seus sintomas recorrem.

***C.*** A hipoglicemia, no cenário de um nível sérico elevado de insulina, essencialmente afasta exemplos de causas de hipoglicemia não-mediadas por insulina, tais como a doença de Addison, sepse e lesão hepática grave. O diagnóstico diferencial da hipoglicemia mediada por insulina inclui injeção sub-reptícia de insulina, uso de hipoglicemiante oral (estimulando a produção de insulina endógena) e a presença de anticorpos contra a insulina. Nesse paciente, uma dosagem do peptídio C foi

elevada, sugerindo que o quadro não foi causado por injeções sub-reptícias ou por anticorpos. Um desafio maior é distinguir o insulinoma do uso de hipoglicemiante oral, ambos os quais mostram a elevação do peptídio C, sendo, portanto, preciso dosar os níveis séricos dos agentes hipoglicemiantes orais, para confirmar esse último diagnóstico.

## CASO 67

***A.*** O eritema migratório necrolítico é tipicamente manifestação tardia do glucagonoma e pode ser o resultado de hipoaminoacidemia originária da captação hepática excessiva de aminoácidos mediada pelo glucagon. Essa carência nutricional, e não um efeito direto do próprio glucagon, está ligada às manifestações dermatológicas.

***B.*** O diabetes, ou a intolerância à glicose, em geral é leve, verificado em resposta à estimulação excessiva da saída da glicose do fígado pelos níveis supra-normais de glucagon. Subseqüentemente, a insulina sérica aumenta, o que previne a lipólise e o estado de cetose associado.

***C.*** Os glucagonomas geralmente são malignos, e perda ponderal e metástases hepáticas verificam-se, comumente, por ocasião do diagnóstico; a ressecção cirúrgica raramente é realizada. Uma vez firmado o diagnóstico, a sobrevida média, tipicamente, dura menos de 3 anos.

## CASO 68

***A.*** Os somatostatinomas são tumores muito raros, tipicamente associados a uma tríade de achados, tais como o diabetes, a esteatorréia e colelitíase. Pensa-se que o último achado seja causado por diminuição da motilidade da vesícula biliar induzida pela somatostatina.

***B.*** Como a somatostatina suprime tanto a secreção de insulina como a de glucagon, o estado hiperglicêmico resultante é leve e não acompanhado por cetogênese hepática mediada por glucagon.

## CASO 69

***A.*** O diagnóstico provável é adenoma hipofisário.

***B.*** O adenoma hipofisário provavelmente desenvolveu-se a partir de uma célula isolada com alterações do controle de crescimento e da regulação por retroalimentação. Sabe-se que as mutações em pelo menos três genes diferentes aumentam, significativamente, a incidência da formação de tumores hipofisários e estão implicadas nos casos familiares de adenomas da hipófise: *MENIN, CNC* e *GNAS1*. Nessa paciente, é provável que um processo em múltiplos passos, de alterações genéticas e reações celulares locais, tenha levado à formação do adenoma. Há vários fatores conhecidos ou propostos que têm sido mostrados fazer parte da transformação das células hipofisárias (p. ex., GNAS1, PTTG). Outros fatores que promovem a formação de tumores hipofisários são a instabilidade cromossômica, presumivelmente por causa da mutação de um gene desconhecido que resulta em mutações genéticas ulteriores e aneuploidia, sinalização hipotalâmica alterada, bem como outros fatores endócrinos e parácrinos (p. ex., estrogênios, fatores de crescimento).

***C.*** Tanto a hemianopsia bitemporal dessa paciente como as suas cefaléias são sintomas do efeito de massa do adenoma hipofisário. A hemianopsia bitemporal ocorre porque as fibras cruzadas do trato óptico, que ficam diretamente acima da glândula hipófise inervam a parte da retina responsável pela visão temporal, são comprimidas pelo tumor. Suas cefaléias são causadas pela distensão da dura-máter pelo tumor.

***D.*** Menstruações irregulares e galactorréia são sintomas de excesso de prolactina. A galactorréia ocorre por causa do efeito direto da prolactina, e as menstruações irregulares são devidas ao seu efeito indireto de suprimir a função gonadal.

## CASO 70

***A.*** Essa paciente provavelmente sofre da amenorréia resultante do hipopituitarismo. Sua história de irradiação da hipófise é fortemente sugestiva de tal causa. A radioterapia freqüentemente resulta em destruição progressiva da glândula hipófise, o que redunda em deficiência de LH e FSH, causando irregularidade menstrual e, finalmente, amenorréia.

***B.*** A história da paciente, de fadiga e perda ponderal, juntamente com os achados do exame físico de cabelo seco e quebradiço, bem como atraso da fase de relaxamento dos reflexos tendinosos profundos sugerem o diagnóstico de hipotireoidismo. Novamente, dada a sua história de irradiação da hipófise, a deficiência de TSH é a causa provável.

***C.*** Deve-se ficar preocupado acerca do diagnóstico de panhipopituitarismo nessa paciente. Além da deficiência de LH, FSH e TSH, ela pode, também, ter deficiência de ACTH e vasopressina. Como a secreção dos mineralocorticóides só é controlada parcialmente pelo ACTH, podem estar presentes glicocorticóides suficientes mesmo na ausência de ACTH. A insuficiência supra-renal pode passar despercebida, até que ocorra uma outra urgência médica não-relacionada, e a paciente seja incapaz de montar uma resposta de estresse protetor, normal. A deficiência de vasopressina pode continuar despercebida pelo tempo em que a paciente for capaz de manter ingestão adequada de líquidos, para compensar a incapacidade de concentrar a urina.

## CASO 71

***A.*** Tanto o diabetes insípido central como o nefrogênico resultam nos mesmos sintomas: poliúria, polidipsia, urina hipotônica e hipernatremia. Entretanto, a história de uso de lítio é sugestiva de diabetes insípido nefrogênico. Para confirmar o diagnóstico, deve-se avaliar a capacidade de resposta a uma injeção de vasopressina. No diabetes insípido central, a vasopressina causa significativa redução do volume e aumento da osmolaridade da urina, o que ocorre porque o defeito básico no diabetes insípido central é uma falta de vasopressina. No diabetes insípido nefrogênico, a injeção de vasopressina tem pouco ou nenhum efeito, porque os rins são incapazes de responder à vasopressina circulante.

***B.*** Os receptores de vasopressina no rim parecem ser sensíveis aos sais de lítio e outros, impedindo a ligação com a vasopressina e, portanto, desestruturando a capacidade do rim de reter água.

***C.*** No diabetes insípido nefrogênico, a poliúria resulta da incapacidade de conservar água no néfron distal pela falta de canais de água dependentes de vasopressina. Esses canais normalmente são inseridos na membrana plasmática apical em resposta à estimulação da vasopressina, resultando em conservação de água. No diabetes insípido nefrogênico, os rins são resistentes à vasopressina circulante e incapazes de responder a ela. A sede resulta do estado hipertônico causado pela incapacidade de concentrar a urina.

***D.*** Se o paciente, por qualquer motivo, é incapaz de manter uma ingestão hídrica suficiente, a desidratação e hipernatremia são o resultado, o que pode levar a obnubilação progressiva, mioclonia, convulsões e, finalmente, coma.

## CASO 72

***A.*** A SIADH é causada por uma variedade de tumores secretores da vasopressina, distúrbios do SNC, enfermidades pulmonares e fármacos. O carcinoma brônquico das células pequenas é uma causa importante de SIADH e está presente nesse paciente. Seu exame pulmonar e a febre sugerem a possibilidade de pneumonia, outra causa de SIADH. Embora o paciente não esteja, no momento, recebendo terapia para o câncer do pulmão, vários agentes quimioterápicos, como a vincristina e a vimblastina, podem causar SIADH, sendo importante determinar se o paciente recebeu algum desses fármacos durante o seu tratamento.

***B.*** A SIADH deve-se à secreção da vasopressina a mais do que seria apropriado para a hiperosmolaridade ou para a depleção do volume intravascular. Os mecanismos fisiopatológicos por trás da maioria dos casos de SIADH são mal-compreendidos. Entretanto, nesse paciente a causa mais provável é o câncer pulmonar das células pequenas, o qual provavelmente está secretando vasopressina.

***C.*** Os sintomas neurológicos do paciente são o resultado dos desvios osmóticos de fluido, causando edema cerebral e elevação das pressões intracranianas, conseqüências da hiponatremia.

***D.*** A hiponatremia resultante de SIADH é tratada simplesmente com restrição de água. O tratamento da doença subjacente também pode ajudar.

## CASO 73

***A.*** Outros aspectos da anamnese a serem pesquisados incluem intolerância ao calor, sudorese excessiva, nervosismo, irritabilidade, labilidade emocional, inquietude, má concentração, fraqueza muscular, palpitações e aumento da freqüência das dejeções.

***B.*** O médico deve avaliar os olhos quanto ao olhar, aumento da fenda palpebral, proptose e movimentos oculares anormais; o coração quanto a ritmo irregular, sopros e insuficiência congestiva; as mamas quanto a ginecomastia; as unhas quanto a onicólise; a área pré-tibial quanto a dermatopatia; e os reflexos tendinosos profundos quanto a uma fase de relaxamento rápida.

***C.*** A tiroxina livre ($T_4$ livre) deve se encontrar alta; o nível de TSH deve estar baixo. Raramente, o hipertireoidismo é causado por hipertireoidismo secundário ou terciário como resultado da produção excessiva de TSH ou TRH, respectivamente. Nesses casos, o TSH estaria elevado.

***D.*** As possíveis causas da condição desta paciente incluem produção excessiva de hormônio tireoidiano (na doença de Graves, bócio tóxico multinodular e adenoma folicular hiperfuncionante autônomo), destruição da glândula tireóide com liberação do hormônio armazenado (na tireoidite) ou ingestão excessiva do hormônio tireoidiano exógeno.

***E.*** A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo. Na doença de Graves, auto-anticorpos aos receptores TSH, TSH-R [stim] Ab estão presentes na circulação. Esses são auto-anticorpos da classe IgG direcionados contra receptores TSH na membrana da célula folicular. Quando se ligam a tais receptores, eles estimulam as células foliculares da tireóide a produzir quantidades excessivas de $T_4$ e $T_3$, causando hipertireoidismo. A causa precipitante dessa produção de auto-anticorpos é desconhecida, mas uma resposta imune contra um antígeno viral, homólogo ao TSH-R, pode ser responsável. Uma outra teoria sobre a patogênese da doença de Graves é a de um defeito dos linfócitos T supressores, que permitiriam aos linfócitos T auxiliares estimular os linfócitos B, para secretarem anticorpos direcionados contra os antígenos na membrana da célula folicular, inclusive o receptor TSH.

***F.*** Pensa-se que a taquicardia esteja relacionada com efeitos diretos do excesso de hormônio tireoidiano sobre o sistema condutor cardíaco. A perda ponderal resulta de aumento da taxa de metabolismo basal. Têm sido identificados auto-anticorpos que estimulam o crescimento das células epiteliais da tireóide e produzem o bócio da doença de Graves. A fraqueza muscular está relacionada com o aumento do catabolismo protéico e atrofia muscular, eficiência muscular diminuída e alterações na miosina.

## CASO 74

***A.*** Outros aspectos a serem abordados na anamnese incluem intolerância ao frio, raciocínio lento, esquecimentos, letargia, fraqueza muscular ou câibras, e perda de cabelos. O médico também deve avaliar a temperatura corporal; a musculatura quanto a fraqueza; a face e a pele quanto a inchação e carotenemia; as extremidades quanto a edema; e os reflexos tendinosos profundos quanto a lentidão e uma fase de relaxamento vagarosa ("arrastada").

***B.*** O ganho ponderal está relacionado com uma diminuição da taxa de metabolismo basal. A obstipação é causada por motilidade GI diminuída. A menorragia resulta de ciclos menstruais anovulatórios. A atrofia e a fibrose da tireóide podem resultar de infiltração linfocitária e destruição dos folículos tireoidianos, destruição da tireóide por cirurgia ou irradiação, ou atrofia em conseqüência de diminuição da secreção de TSH. As alterações cutâneas do hipotireoidismo são o resultado do acúmulo de polissacarídios na derme. As bulhas cardíacas abafadas podem estar relacionadas com o desenvolvimento de derrame pericárdico ou de cardiomiopatia, causados por depósito de mucopolissacarídios no interstício entre as fibras musculares.

***C.*** O TSH sérico é o teste mais sensível para a detecção de hipotireoidismo. Ele está elevado em quase todos os casos dessa moléstia, com as raras exceções de doença hipofisária ou hipotalâmica. Os níveis de tiroxina livre devem estar baixos.

***D.*** No adulto, o hipotireoidismo pode resultar de tireoidite de Hashimoto (auto-imune), tireoidite linfocitária, ablação da tireóide (por cirurgia ou irradiação), hipopituitarismo ou doença hipotalâmica e fármacos. A causa mais provável do hipotireoidismo dessa paciente é a tireoidite de Hashimoto, tanto por ser a causa mais comum como por causa da glândula tireóide atrofiada, ao exame.

***E.*** Outros distúrbios auto-imunes, inclusive distúrbios endócrinos, tais como o diabetes melito e insuficiência supra-renal, e distúrbios não-endócrinos, tais como anemia perniciosa, lúpus eritematoso sistêmico e miastenia *gravis*, ocorrem com freqüência aumentada em pacientes com tireoidite de Hashimoto.

## CASO 75

***A.*** O médico deve indagar sobre as causas de bócio, tais como ingestão aumentada de alimentos contendo agentes geradores de bócio (p. ex., repolho, nabos, mandioca), ingestão diminuída de

alimentos contendo iodo (p. ex., peixe) e uso de medicamentos associados ao bócio (p. ex., propiltiouracil, metimazol, nitroprusseto, sulfoniluréias, lítio). Os sintomas de compressão da tireóide sobre as estruturas adjacentes, tais como dificuldade de respirar ou de deglutir, devem ser pesquisados. Considerando a fadiga e depressão dessa paciente, o médico também deve inquirir por outros sintomas de hipotireoidismo.

***B.*** A causa mais comum de bócio em países em desenvolvimento é a carência dietética de iodo. Como essa paciente tem 40 anos de idade e emigrou recentemente do Afeganistão, a deficiência de iodo seria a causa mais provável. Uma dieta pobre em iodo (< 10 μg/dia) dificulta a síntese do hormônio tireoidiano, resultando em secreções diminuídas dele, e em um nível elevado de TSH. A elevação do nível sérico de TSH resulta em hiperplasia difusa da tireóide. Se a estimulação pelo TSH for prolongada, a hiperplasia difusa será seguida por hiperplasia focal com necrose, hemorragia e formação de nódulos.

***C.*** O TSH sérico deve ser determinado, para afastar hipotireoidismo.

## CASO 76

***A.*** Principalmente com base na história compatível com hipertireoidismo, e na presença de um nódulo tireoidiano isolado, palpável ao exame físico, esse paciente, mais provavelmente, tem hipertireoidismo resultante de um adenoma folicular hiperfuncionante autônomo.

***B.*** Devem ser solicitados um TSH sérico e, possivelmente, um índice de tiroxina livre. O índice de tiroxina livre estará elevado, e o TSH sérico suprimido, se o paciente realmente tiver hipertireoidismo.

***C.*** Deve ser realizado um mapeamento com iodo radioativo para a confirmação do diagnóstico. A captação do iodo radioativo estará elevada na região do nódulo e suprimida em outras áreas. Um *scan* da tireóide mostrará um nódulo "quente".

***D.*** A biopsia do nódulo mostrará folículos normais de tamanho variável. A biopsia por excisão mostrará a compressão da tireóide normal circundante e áreas de hemorragia, fibrose e calcificação ou degeneração cística. A biopsia é importante para afastar o diagnóstico de câncer da tireóide, embora, dados os sintomas de hipertireoidismo do paciente, isso seja menos provável.

## CASO 77

***A.*** Embora essa paciente tenha um $T_4$ total elevado, não possui sintomas ou sinais de hipertireoidismo. Um $T_4$ total elevado, em indivíduos clinicamente eutireóideos, pode ser idiopático ou ser devido a gravidez, hepatite aguda ou crônica, porfiria intermitente aguda, tumores produtores de estrogênios e distúrbios hereditários. As drogas que podem causar $T_4$ total elevado são os estrogênios (como os contraceptivos orais), metadona, heroína, perfenazina e clofibrato.

***B.*** A captação de resina de $T_4$ ou $T_3$ ($RT_4U$ ou $RT_3U$) deve ser determinada, e o índice de tiroxina livre calculado. O nível sérico de TSH será normal, se a paciente for eutireóidea.

***C.*** Níveis elevados de TBG na gravidez levam à ligação aumentada do $T_4$ livre. Quando o $T_4$ livre cai, a hipófise secreta mais TSH, o qual leva a aumento de produção do $T_4$ pela glândula e equilíbrio em um novo nível no qual o $T_4$ total está aumentado, mas o $T_4$ livre novamente normal.

***D.*** Uma síndrome de hipertiroxinemia eutireóidea familiar é mais provável. Essas síndromes hereditárias podem ser causadas por vários mecanismos, como a ligação anormal de $T_4$ (mas não de $T_3$) à albumina, aumento do nível sérico de transtiretina, afinidade alterada da transtiretina pelo $T_4$ ou resistência hipofisária ou periférica ao hormônio tireoidiano.

## CASO 78

***A.*** Aspectos adicionais da síndrome de Cushing consistem em hirsutismo (82%), fraqueza muscular (58%) e atrofia muscular (70%), dor lombar (58%), acne (40%), sintomas psicológicos (40%), edema (18%), cefaléia (14%), poliúria e polidipsia (10%), bem como hiperpigmentação (6%).

***B.*** A causa exata da hipertensão no hipercortisolismo permanece obscura, podendo estar relacionada com a retenção de sal e água, pelos efeitos mineralocorticóides do excesso de glicocorticóide, com o aumento da secreção de angiotensinogênio ou de desoxicorticosterona, ou com um efeito direto dos glicocorticóides sobre os vasos sanguíneos.

A causa da obesidade e redistribuição da gordura corpórea, verificadas na síndrome de Cushing, também é um tanto obscura, podendo ser explicadas pelo aumento do apetite ou pelos efeitos lipogênicos da hiperinsulinemia causada pelo excesso de cortisol. As estrias resultam do depósito aumentado de gordura subcutânea que distende a pele delgada e rompe os tecidos subdérmicos. Essas estrias ficam deprimidas abaixo da superfície cutânea por causa da perda de tecido conjuntivo subjacente.

***C.*** As principais causas da síndrome de Cushing incluem a doença de Cushing (adenoma hipofisário secretor de ACTH), síndrome do ACTH ectópico, adenoma ou carcinoma, funcional do córtex supra-renal, e ingestão dos glicocorticóides exógenos em dose alta e longo prazo (síndrome de Cushing iatrogênica).

Na doença de Cushing e síndrome do ACTH ectópico, a produção tanto de ACTH como de cortisol é excessiva. Os adenomas ou carcinomas adrenocorticais são caracterizados por secreção autônoma do cortisol e supressão do ACTH hipofisário. A causa mais provável nessa paciente, uma mulher de 38 anos de idade com início gradual dos sintomas, é a doença de Cushing (adenoma hipofisário secretor do ACTH).

***D.*** As recomendações atuais envolvem uma abordagem passo a passo para a avaliação diagnóstica. O primeiro passo é demonstrar a hipercortisolemia patológica e confirmar o diagnóstico de síndrome de Cushing. A mensuração do cortisol livre em uma amostra de urina de 24 h, coletada em nível ambulatorial, demonstra a excreção excessiva do cortisol (níveis de cortisol livre urinário de 24 h > 150 μg/24 h), sendo o teste de triagem mais sensível e específico para a síndrome de Cushing. Os valores do cortisol livre urinário raramente são normais na síndrome de Cushing. A realização de um teste de supressão de 1 mg de dexametasona durante a noite demonstra a falta da supressão normal por corticosteróide exógeno (dexametasona) da produção supra-renal de cortisol. O teste de supressão com dexametasona à noite é realizado pela prescrição de 1 mg de dexametasona às 23 h e, em seguida, obtendo um nível de cortisol plasmático às 8 h da manhã seguinte. Em indivíduos normais, a dexametasona suprime a elevação do cortisol do início da manhã, resultando em níveis plasmáticos de cortisol de < 5 μg/dℓ (0,14 μmol/ℓ); na síndrome de Cushing, a secreção do cortisol não é suprimida em grau tão grande, sendo os valores > 10 μg/dℓ (0,28 μmol/ℓ). Se o teste noturno de supressão com dexametasona for normal, o diagnóstico será improvável; sendo o cortisol livre urinário também normal, a síndrome de Cushing estará excluída. Se ambos os testes forem anormais, o

hipercortisolismo estará presente, e o diagnóstico de síndrome de Cushing poderá ser considerado estabelecido, contanto que as condições que causam resultados falsos positivos (pseudo-síndrome de Cushing) sejam excluídas (doença aguda ou crônica, obesidade, estados de elevação dos estrogênios, drogas, alcoolismo e depressão). O teste CRH é um adjunto útil nos pacientes com o cortisol urinário elevado em níveis limiares, resultantes de provável estado pseudo-Cushing. Em pacientes com resultados equívocos ou fronteiriços, um teste de supressão com dexametasona em dose baixa por 2 dias freqüentemente é realizado (0,5 mg a cada 6 h por oito doses). Respostas normais a esse teste afastam o diagnóstico de síndrome de Cushing. As respostas normais são cortisol plasmático às 8 h da manhã < 5 μg/dℓ (138 nmol/ℓ); cortisol livre urinário de 24 h < 10 μg/24 h (< 28 μmol/24 h); e um nível de 17-hidroxicorticosteróides urinários de 24 h < 2,5 mg/24 h (6,9 μmol/24 h) ou 1 mg/g de creatinina (0,3 mmol/mol de creatinina).

O segundo passo é distinguir a doença independente de ACTH da dependente de ACTH (Fig. 21.14) com a dosagem do nível plasmático de ACTH. O teste de supressão com dexametasona em dose alta é útil para diferenciar a secreção hipofisária do ACTH da ectópica.

O passo final para os pacientes com doença dependente de ACTH é determinar a localização anatômica da fonte de ACTH pela RM ou TC em cortes finos (hipófise, supra-renal, pulmão ou outros), ou, em caso de dúvida, por amostra do seio petroso inferior (ASPI) ou amostra do seio cavernoso (ASC).

## CASO 79

***A.*** Outros sintomas de insuficiência cortical-supra-renal crônica consistem em anorexia, náuseas, vômitos, hipoglicemia e alterações da personalidade. O médico também deve pesquisar alterações ortostáticas na tensão arterial e pulso, hiperpigmentação das membranas mucosas e outras áreas, vitiligo e perda dos pêlos axilares e pubianos.

***B.*** O sódio sérico tipicamente é baixo, e o potássio sérico alto. Na doença de Addison, a deficiência de cortisol está associada a deficiência de aldosterona, resultando em perda renal desregulada de sódio e retenção de potássio. Os achados bioquímicos sanguíneos adicionais, sugestivos de doença de Addison, incluem acidose discreta, azotemia e hipoglicemia.

***C.*** O diagnóstico de insuficiência cortical-supra-renal pode ser firmado pela realização de um teste de estimulação com ACTH. Na doença de Addison, há um cortisol plasmático baixo às 8 h da manhã, e, virtualmente, não ocorre o aumento do cortisol 60 min e 120 min depois da administração de 250 μg de ACTH sintético (cosintropina) IM, ou IV. Com especificidade de 95%, a sensibilidade do teste de estimulação com 250 μg de cosintropina é de 97% para a insuficiência supra-renal primária.

***D.*** Hipotensão, inclusive hipotensão em repouso, ocorre em cerca de 90% dos pacientes com a doença de Addison e pode causar sintomas ortostáticos bem como síncope. Tais sintomas estão relacionados com a contração de volume resultante das perdas desreguladas de sódio.

A deficiência de cortisol resulta, comumente, em perda de apetite e distúrbios GI, tais como náuseas e vômitos. A perda ponderal é comum e, nos casos crônicos, pode ser profunda (15 kg ou mais).

Na insuficiência renal primária, o nível de cortisol plasmático persistentemente baixo ou ausente resulta em hipersecreção acentuada do ACTH pela hipófise. O ACTH tem atividade hormonal intrínseca de estimulação dos melanócitos, causando uma variedade de alterações pigmentares na pele, tais como hiperpigmentação generalizada.

## CASO 80

***A.*** As principais conseqüências do excesso crônico de aldosterona são a retenção de sódio e potássio, bem como perda de íons hidrogênio pelos rins. A aldosterona liga-se a um receptor do mineralocorticóide no citossol. O complexo receptor de esteróide move-se, em seguida, para dentro do núcleo da célula-alvo e aumenta a transcrição do DNA, indução do mRNA e estimulação da síntese das proteínas pelos ribossomos. As proteínas estimuladas pela aldosterona têm dois efeitos: um efeito rápido, de ampliar a atividade dos canais de sódio epiteliais (ENaC) pelo aumento da inserção de ENaCs na membrana celular a partir de um *pool* de citossol; e um efeito mais lento, para aumentar a síntese de ENaC. Um dos genes ativados pela aldosterona é o gene para a cinase sérica e regulada por glicocorticóide (sgk), uma serina-treonina proteinocinase. O produto do gene *sgk* aumenta a atividade dos ENaC (Fig. 21.10). A aldosterona também aumenta os mRNA para as três subunidades que compreendem os ENaC. Além dos seus efeitos sobre sgk e ENaC, a aldosterona ativa os genes para outras proteínas e inibe outros. O mecanismo exato pelo qual essas proteínas aumentam a reabsorção de $Na^+$ ainda não foi estabelecido. A aldosterona também se liga diretamente a receptores de membrana distintos com alta afinidade por aldosterona, e por uma ação rápida, não-genômica, aumenta a atividade dos trocadores $Na^+$-$K^+$ de membrana, para elevar o $Na^+$ intracelular. Nos túbulos renais distais e ductos coletores, a aldosterona age para promover a troca de $Na^+$ por $K^+$ e $H^+$, causando a retenção de $Na^+$, diurese de $K^+$ e aumento da acidez urinária. Em outros locais, ela atua aumentando a reabsorção de $Na^+$ do fluido do cólon, saliva e suor. O sódio aumentado está associado a retenção hídrica, amortecendo a hipernatremia. O efeito resultante no hiperaldosteronismo é hipernatremia leve, hipocaliemia e acidose, verificados nesse paciente.

A hipertensão resulta dessa retenção de sódio subjacente e expansão subseqüente do volume plasmático. A diurese prolongada de potássio produz sintomas de espoliação de potássio, como fraqueza muscular, câibras musculares, nictúria (micções freqüentes durante a noite) e lassidão. O embotamento da função dos barorreceptores, manifestado por quedas posturais da pressão sanguínea sem taquicardia reflexa, pode desenvolver-se.

***B.*** A depleção prolongada de potássio danifica o rim (nefropatia hipocalêmica), causando resistência ao hormônio antidiurético (vasopressina). Os pacientes podem ser incapazes de concentrar urina (diabetes insípido nefrogênico), resultando em sintomas de sede e poliúria, bem como no achado de baixa densidade urinária (< 1,010). Os eletrólitos urinários mostram uma quantidade inapropriadamente grande de potássio na urina.

***C.*** O diagnóstico de hiperaldosteronismo primário já é sugerido pelo achado de hipocalemia em um paciente não-tratado com hipertensão. Atualmente, o melhor teste de triagem para o hiperaldosteronismo primário envolve as determinações da concentração plasmática da aldosterona (normal: 1 a 16 ng/dℓ) e atividade plasmática da renina (normal: 1 a 2,5 ng/mℓ/h), bem como o cálculo da proporção plasmática aldosterona-renina (normal: < 25). Os pacientes com proporções aldosterona-renina ≥ 25 requerem avaliação adicional.

A avaliação diagnóstica subseqüente implica dosar a excreção urinária de aldosterona nas 24 h e o nível plasmático de aldosterona com o paciente em uma dieta contendo mais de 120 mEq/dia de $Na^+$. A excreção urinária da aldosterona excede 14 μg/dia, e a aldosterona plasmática, em geral, é > 90 pg/mℓ no hiperaldosteronismo primário. A TC de alta resolução ou RM das glândulas supra-renais também podem ajudar a diferenciar entre **adenoma supra-renal** e **hiperplasia supra-renal** bilateral. Essa distinção é importante, porque a cirurgia é indicada para o tratamento do adenoma, mas não da hiperplasia bilateral. Achados não-diagnósticos à TC ou RM devem ser seguidos por coleta de sangue venoso supra-renal bilateral, o que é mais sensível e específico que os estudos de imagem, para identificar uma causa unilateral primária de hiperaldosteronismo.

## CASO 81

*A.* Esse paciente provavelmente tem hipoaldosteronismo hiporreninêmico (acidose tubular renal tipo IV), um distúrbio caracterizado por hipercalemia e acidose, em associação a insuficiência renal crônica (em geral, leve). Pensa-se que a síndrome é causada por deficiência da produção de renina pelo aparelho justaglomerular associada a doença renal subjacente. A insuficiência renal crônica geralmente não é grave o bastante para, por si própria, ser responsável pela hipercalemia. O prejuízo da secreção tanto de potássio como do íon hidrogênio no túbulo renal causa a hipercalemia e acidose metabólica observadas.

*B.* Outras causas de hipoaldosteronismo incluem (1) adrenalectomia bilateral; (2) insuficiência adrenocortical aguda ou crônica; (3) ingestão de mineralocorticóides exógenos (fludrocortisona) ou de inibidores da enzima 11β-hidroxisteróide desidrogenase tipo 2, levando à retenção de sódio, expansão de volume e supressão da produção de renina; (4) hipopituitarismo de longa duração, resultando em atrofia da zona glomerulosa; (5) hipoplasia supra-renal congênita, causada por uma ou mais anormalidades enzimáticas da biossíntese dos mineralocorticóides; e (6) pseudo-hipoaldosteronismo, no qual há uma resistência dos túbulos renais aos hormônios mineralocorticóides, presumivelmente por causa de deficiência dos receptores dos hormônios mineralocorticóides.

*C.* Os níveis plasmáticos e urinários de aldosterona, bem como a atividade plasmática da renina são consistentemente baixos e incapazes de responder à estimulação pela administração de ACTH, postura ereta, restrição dietética de sódio ou administração de furosemida.

## CASO 82

*A.* A dismenorréia pode ser um distúrbio primário no qual nenhuma doença pélvica identificável esteja presente, ou ser secundária a doença pélvica subjacente. Entre as causas mais comuns, estão a endometriose, infecções pélvicas crônicas e aderências por infecções prévias ou gravidezes ectópicas. Finalmente, a dismenorréia pode ocorrer como parte de síndrome pré-menstrual, na qual está associada a outros sintomas, como intumescimento, ganho de peso, edema, irritabilidade, alterações de humor e acne. A constelação de sintomas dessa paciente, em combinação com a sua falta de problemas médicos anteriores e exame físico normal, faz da síndrome pré-menstrual o diagnóstico mais provável.

*B.* A dismenorréia na síndrome pré-menstrual ou na dismenorréia primária deve-se à produção desordenada ou excessiva de prostaglandinas pelo endométrio secretor do útero. As pacientes com dismenorréia têm produção excessiva de prostaglandina $F_{2\alpha}$, a qual estimula as contrações miométricas do útero. As contrações excessivas do miométrio causam isquemia do músculo uterino, estimulando, dessa forma, as fibras dolorosas uterinas. Ansiedade, medo e estresse podem abaixar o limiar da dor e, assim, exagerar a proeminência desses sintomas de uma paciente para outra e, com o tempo, em uma mesma paciente.

*C.* O primeiro passo no tratamento das pacientes com síndrome pré-menstrual é estimular mudanças no estilo de vida, tais como mais sono, exercício, melhora da dieta e interrupção ou diminuição do uso de fumo, álcool e cafeína. A terapia farmacológica com inibidores da recaptação da serotonina (IRS) tem-se revelado benéfica em adição à modificação comportamental. Além disso, a dor pode ser tratada pela terapia farmacológica mensal com inibidores da síntese das prostaglandinas, tais como os AINE.

## CASO 83

*A.* A infertilidade deve-se a fatores femininos em 70% das vezes. Em cerca de 40% desses casos, é causada por insuficiência da ovulação, como ocorre nos distúrbios hipotalâmicos, hipofisários e ovarianos. Outros 40% devem-se a doença endometrial ou tubária, como se dá nas infecções pélvicas e na endometriose. Cerca de 10% são devidos a causas menos comuns, tais como as que afetam a produção de GnRH pelo hipotálamo ou o efeito do hormônio sobre a hipófise (doença tireoidiana, hiperprolactinemia), e aquelas que afetam a retroalimentação ovariana (hipergonadismo, doença policística ovariana). Os 10% finais são de causa desconhecida.

*B.* A causa mais provável da infertilidade dessa paciente é a formação de tecido cicatricial no endométrio e tubos uterinos, em conseqüência das suas doenças sexualmente transmitidas anteriores. Infecções, tais como a gonorréia e as infecções por clamídias, freqüentemente assintomáticas, podem causar tecido cicatricial e aderências. Esse tecido cicatricial pode impedir a passagem dos espermatozóides, bem como o transporte e implantação do ovo. Sua história de menstruações regulares e seu exame normal falam contra as outras causas de infertilidade feminina (a não ser as idiopáticas). Finalmente, é possível que a infertilidade resulte do seu marido (infertilidade por fator masculino), e não da própria paciente.

## CASO 84

*A.* O diagnóstico mais provável é pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Embora a pré-eclâmpsia possa ser difícil de diferenciar da hipertensão essencial, desenvolvendo-se durante a gravidez, o fato de que sua hipertensão se desenvolveu depois da 20ª semana e estava associada a edema e proteinúria, sugere fortemente um diagnóstico de pré-eclâmpsia.

*B.* Entre os fatores predisponentes para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, incluem-se a primeira gravidez, múltiplas gestações prévias, diabetes ou hipertensão preexistentes, mola hidatiforme e história familiar de pré-eclâmpsia.

*C.* Por motivos obscuros (talvez mediados imunologicamente), as alterações que normalmente ocorrem nos vasos sanguíneos da parede uterina, no início da implantação, não acontecem nas pacientes com pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Estabelece-se uma condição de isquemia placentária relativa. Fatores indeterminados são liberados, os quais podem causar lesão do endotélio vascular, a qual ocorre primeiramente dentro da placenta e, mais tarde, através de todo o corpo. A lesão endotelial

altera o equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição, com o aumento da vasoconstrição dos pequenos vasos sanguíneos, resultando em baixa perfusão e isquemia dos tecidos a jusante, bem como hipertensão sistêmica. A barreira celular endotelial entre as plaquetas e o colágeno das membranas basais é permeada. Em conseqüência dessas alterações, há um aumento da agregação plaquetária, ativação da cascata da coagulação e produção de substâncias vasoativas, causando vazamento capilar. Resultam maior baixa da perfusão tecidual, formação de edema e proteinúria. Todos esses processos causam mais dano endotelial, estabelecendo-se, assim, um círculo vicioso. Especulações recentes interessantes têm enfocado o potencial da serotonina de modular a vasodilatação ou vasoconstrição através dos receptores da serotonina 5-$HT_1$ ou 5-$HT_2$, respectivamente. Novos dados invocam, também, um papel para os auto-anticorpos agonistas, direcionados contra a segunda alça extracelular do receptor AT1 da angiotensina II, resultando no vasospasmo associado à pré-eclâmpsia.

***D.*** Os riscos para o feto da pré-eclâmpsia/eclâmpsia são a conseqüência de deterioração e insuficiência placentária, e incluem o atraso do crescimento intra-uterino bem como hipoxia.

***E.*** As pacientes podem desenvolver complicações múltiplas como resultado da pré-eclâmpsia/eclâmpsia, tais como hipertensão maligna, lesão hepática (necrose periportal, congestão e hemorragia podem levar à elevação dos testes da função hepática e, finalmente, ruptura da cápsula do fígado), lesões renais (intumescimento das células endoteliais glomerulares, proliferação mesangial, estreitamento acentuado dos lumens capilares glomerulares e isquemia cortical, que podem progredir para necrose franca e insuficiência renal aguda), trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada (CID) e acidentes vasculares cerebrais. A eclâmpsia, ou convulsões maternas resultantes de isquemia e hemorragias petequiais do cérebro, pode ocorrer nesse cenário ou aparecer como a primeira manifestação da doença. A retirada do feto é a única cura definitiva para tal síndrome, que acarreta alta taxa de mortalidade para a mãe e a criança.

## CASO 85

***A.*** Aproximadamente 30 a 50% dos casos de infertilidade masculina são devidos a causas identificáveis. Destes, cerca de 50% são potencialmente tratáveis. As causas identificáveis de infertilidade masculina são classificadas em três categorias principais: (1) causas pré-testiculares, (2) causas testiculares e (3) causas pós-testiculares. As causas pré-testiculares são, geralmente, de natureza hormonal e incluem distúrbios hipotalâmicos/hipofisários, distúrbios tireoidianos, distúrbios supra-renais e fármacos que podem afetar a secreção ou ação hormonais. As causas testiculares podem ser cromossômicas (síndrome de Klinefelter) ou do desenvolvimento (criptorquidia), ou podem resultar de varicocele, traumatismo, infecção (caxumba) ou fármacos e toxinas. As causas pós-testiculares incluem a obstrução e fibrose de pequenos ductos, ejaculação retrógrada, anticorpos aos espermatozóides ou ao plasma seminal, anormalidades do desenvolvimento (defeitos penianos anatômicos), insensibilidade a andrógenos, má técnica de coito e disfunção sexual. Finalmente, uns 50 a 70% dos casos de infertilidade masculina são de natureza idiopática; alguns parecem ter uma base genética com microdeleção do braço longo do cromossomo Y.

***B.*** Considerando a história de doenças sexualmente transmissíveis e os achados ao exame físico de irregularidade do epidídimo, o diagnóstico mais provável é obstrução bilateral ao fluxo de espermatozóides.

***C.*** A análise do sêmen deve revelar oligospermia (< 20 milhões de espermatozóides/m$\ell$ de sêmen) ou, mais provavelmente, azoospermia (ausência de espermatozóides). Essas alterações seriam esperadas, porque as anormalidades do epidídimo ao exame sugerem obstrução bilateral ao efluxo de espermatozóides. LH, FSH, e testosterona devem estar normais, não há defeitos presentes no eixo hipotalâmico-hipofisário nem nos próprios testículos.

***D.*** Um nível seminal de frutose deve ajudar a confirmar o diagnóstico. A frutose é produzida nas vesículas seminais, e sua ausência no sêmen implica obstrução dos canais ejaculadores. A ultra-sonografia de alta resolução ou a vasografia podem ser úteis para a visualização da obstrução, visando ajudar na futura cirurgia. Finalmente, pode ser necessária a biopsia testicular, para distinguir as anormalidades intrínsecas dos testículos da obstrução dos ductos.

## CASO 86

***A.*** O diagnóstico de hiperplasia benigna da próstata é suspeitado com base na anamnese e exame físico. Um questionário, com índice dos sintomas, pode ser aplicado ao paciente, para avaliar objetivamente a gravidade e complexidade dos sintomas. O toque retal revela o aumento da próstata aqui descrito. O aumento prostático pode ser focal ou difuso, e o grau da hipertrofia não se correlaciona necessariamente com o grau dos sintomas. A uréia e creatinina séricas são dosadas para afastar insuficiência renal, e se faz um sumário de urina para excluir infecção. Na maioria dos pacientes, isso é bastante para fazer o diagnóstico de hiperplasia benigna da próstata. Uma avaliação urodinâmica, com urofluxometria e cistometria, pode ser realizada para avaliar a significância do distúrbio. Tais estudos da pressão/fluxo podem ajudar a determinar que pacientes são menos prováveis de se beneficiar da cirurgia prostática, por fornecer informações sobre a função do detrusor. Ultra-sonografia renal ou urografia excretora podem ser efetuadas em pacientes com hematúria ou suspeita de hidronefrose. Ultra-sonografia da próstata, com possível biopsia, pode ser necessária para afastar câncer da próstata como a causa dos sintomas.

***B.*** Embora a causa real da hiperplasia benigna da próstata seja obscura, vários fatores têm sido identificados como contribuintes, tais como o crescimento da próstata relacionado com a idade, a presença de cápsula prostática, hormônios androgênicos e seus receptores (especialmente a diidrotestosterona), interações estroma/epitélio e fatores do crescimento (FGF, TGF), bem como respostas do detrusor.

***C.*** Este paciente tem sintomas tanto irritativos como obstrutivos. Seus sintomas irritativos consistem em polaciúria, nictúria e urgência, ocorrendo como resultado de hipertrofia e disfunção da bexiga. Seus sintomas obstrutivos consistem em esvaziamento incompleto e gotejamento pós-micção, sendo causados por distensão e estreitamento do colo da bexiga e da uretra prostática, levando a um esvaziamento incompleto da bexiga.

## CASO 87

***A.*** As crises de gota são tipicamente precipitadas por uma combinação de fatores estressantes metabólicos e físicos no cenário, ou de pouca excreção de uratos, verificados na vasta maioria dos casos, ou de hiperprodução de uratos. A leve

insuficiência renal pode estar associada à diminuição da taxa de filtração glomerular e, assim, má excreção de uratos. A adição recente de um diurético exacerbou ainda mais essa deficiência subjacente.

***B.*** Múltiplas vias inflamatórias são solicitadas pelos cristais de urato com carga negativa. Por exemplo, eles ativam a via clássica do complemento, cujos produtos de clivagem servem como quimioatraentes efetivos para os neutrófilos. O sistema cinina também é estimulado pelos cristais, contribuindo para os sinais inflamatórios verificados ao exame, tais como hipersensibilidade e eritema, pela vasodilatação local. Além disso, os macrófagos fazem a fagocitose dos cristais de urato, iniciando a liberação das citocinas pró-inflamação (p. ex., IL-1 e FNT-α), que ativam o endotélio vascular, estimulando a adesão e migração dos neutrófilos, os quais são capazes de estimular o seu próprio recrutamento, ao liberar o leucotrieno B4 em resposta à fagocitose dos cristais de urato.

***C.*** A terapia para uma crise gotosa aguda deve ter como alvo os mediadores pró-inflamação previamente descritos. Os AINE, tais como o ibuprofeno, reduzem a síntese das prostaglandinas, a colchicina dificulta a migração dos neutrófilos para as articulações, e os corticosteróides desativam as células mielomonocíticas responsáveis pela fagocitose dos cristais e subseqüente liberação de citocinas. Como os ataques de gota são eventos tipicamente autolimitados, o tratamento é oferecido para aliviar os sintomas e reduzir a duração da crise. Por outro lado, agentes uricosúricos, tais como o probenecide, e os inibidores da xantina oxidase, tais como o alopurinol, são tipicamente reservados para a prevenção de ataques futuros.

## CASO 88

***A.*** A glomerulonefrite pós-estreptocócica resulta de infecção cutânea com cepa nefritogênica de estreptococos (β-hemolíticos) do grupo A, tais como o tipo 12. O início abrupto de hematúria (urina cor de Coca-Cola), edema e graus variáveis de hipertensão ocorre, mais comumente, 7 a 14 dias depois da faringite estreptocócica ou do impetigo, e pode ocorrer esporadicamente ou em surtos. Lesão glomerular significativa pode levar à progressão rápida para oligúria e insuficiência renal aguda.

***B.*** As infecções bacterianas podem causar lesão glomerular através do depósito de complexos anticorpo-antígeno. Contudo, não ocorre vasculite no cenário das infecções. Em vez disso, é necessário o depósito subendotelial de complexos imunes, para danificar os néfrons altamente vascularizados, pela fixação do complemento (isso explica os níveis séricos mensurados) e ativação das células mielomonocíticas. O depósito desses complexos só pode ocorrer na presença de excesso de antígenos, para tornar os complexos solúveis, permitindo-lhes acesso ao espaço subendotelial e os capacitando a causar lesão.

***C.*** Esse distúrbio em geral é autolimitado; 95% dos indivíduos recuperam a função renal normal em 2 meses após o início. Quando os títulos de anticorpo sobem, diminui a formação de complexos imunes, e os complexos solúveis acabam por ser depurados, contanto que a administração do antígeno não se mantenha. O tratamento dos substratos infecciosos subjacentes pode apressar a resolução da glomerulonefrite.

## CASO 89

***A.*** A suspeita dessa paciente de que suas artralgias possam ser explicadas por lúpus é apoiada por alta prevalência de LES entre mulheres afro-americanas — 1 em 250 aproximadamente — assim como por sua história familiar desse distúrbio. De fato, se uma mãe tem LES, o risco de suas filhas desenvolverem a doença é de 1 em 40, consideravelmente mais alto que na população geral. Entretanto, para fazer o diagnóstico com certeza razoável, 4 de 11 critérios diagnósticos devem ser satisfeitos, apoiados por forte impressão clínica: (1) exantema malar, (2) exantema discóide, (3) fotossensibilidade, (4) úlceras orais, (5) artrite, (6) serosite, (7) doença renal, (8) doença neurológica, (9) distúrbios hematológicos (p. ex., anemia hemolítica, trombocitopenia), (10) anormalidades imunológicas (p. ex., anticorpos ao DNA nativo) e (11) fator antinuclear (FAN) positivo.

***B.*** Vários fármacos (p. ex., procainamida, hidralazina, isoniazida) têm sido implicados em provocar uma síndrome semelhante ao lúpus. Uma pista útil na distinção da forma farmacológica induzida do LES é que a suspensão do agente agressor resulta tipicamente na melhora do quadro clínico e resolução dos valores laboratoriais anormais.

***C.*** Esses mecanismos incluem: (1) depósito subendotelial de complexos imunes, nos quais os antígenos são derivados das células lesionadas ou morrendo; (2) ligação de auto-anticorpos a moléculas extracelulares em órgãos-alvo (p. ex., pele, articulações, rins, elementos sanguíneos), que ativam funções efetoras inflamatórias e provocam lesão naquele local; e (3) indução de morte celular por auto-anticorpos.

***D.*** A história natural do LES é caracterizada por uma evolução recidivante, remitente. As crises refletem memória imunológica, sendo desencadeadas por novo desafio de um sistema imune preparado pelo antígeno. Numerosos estímulos, tais como infecções virais, exposição à luz ultravioleta e involução do epitélio do endométrio e mamas, podem induzir à apoptose, que volta a suprir os antígenos incitantes da resposta imune. Apesar dessa evolução, as taxas de sobrevida de 10 anos excedem comumente 85%.

# Índice

Os números em **negrito** indicam os locais onde o assunto é abordado mais extensamente.
Algarismos em *itálico* significam que os temas podem ser encontrados em figuras ou quadros.


**A**

Aborto, 545
Abscesso pancreático, 376
Absorção e digestão, 306
  carboidratos, 306
  distúrbios da, 312
  lipídios, 307
  líquidos e eletrólitos, 308
  proteínas, 307
Abulia, 145
Acalasia esofágica, 314
Acantose nigricante, 517
Ação genética negativa dominante, 7
Acetilcolina, 134, *262*, 301
Acetoacetato, 450
Acidente vascular encefálico, 155
  classificação, 157
  excitotoxicidade, 159
  hemorragias cerebrais, 157
  irrigação sanguínea, 156
  isquêmico, 156
  manifestações clínicas, 155
  trombótico, 268
Ácido(s)
  5-AHIA, 88
  acetilsalicílico, 262
  araquidônico, 262
  biliares, 339
    circulação êntero-hepática dos, 339
    mecanismo de secreção dos, 336
  bomba de, antagonistas da, 301
  fólico, 112
  gástrico, secreção de, 300
    estimulantes e inibidores, 301
    mecanismos moleculares, 300
    regulação da, 303
      integrada, 303
    tipos de, 304
  glicurônicos, 486
  glutâmico, descarboxilase do, 447
  graxos, proteína de ligação de, 307
  nucléicos, metabolismo dos, 112
  oxaloacético, 338
  retinóico, receptor-α do, 80
  secreção de, pelas células parietais, 302
  vanililmandélico, 280
  γ-aminobutírico (*v.* GABA)
Acidose, 375
  metabólica, 402
  respiratória, 203
  tubular renal, 392
    características dos tipos de, 392
    tipo IV, 402, 529
Ácino(s), 188
  do fígado, 334
  pancreáticos, 367
Acloridria, 110
Acne inflamatória, *182*
Acne, 181
  aparência histopatológica da, 183
  vulgar, 182
Acromegalia, 474
  anormalidades clínicas e laboratoriais de pacientes com, 476
ACTH, 507
  concentrações plasmáticas do, 507
  deficiência de, 523
  ectópico, síndrome do, 512
  efeitos do, nas supra-renais, 507
  insensibilidade hereditária ao, 522
  secreção intermitente e ritmo diurno do, 506
  variações dos níveis plasmáticos do, 507
ACTH-glicocorticóide, mecanismo de *feedback* da secreção do, *506*
Actina, *229*
Addison, doença de, 511
Adenililciclase, enzima, 126
Adenina, *262*
Adenoipófise, hormônios da, 467
  do crescimento e prolactina, 468
  pró-opiomelanocortina e ACTH, 467
Adenoma, *423*
  de célula principal, 420
  folicular, 498
  hipofisário, 474
    apresentação clínica, 474
    etiologia, 474
    fisiopatologia, 474
    manifestações clínicas, 475
      adenoma hipofisário secretor de ACTH, 476
      adenoma secretor do hormônio do crescimento, 476
      prolactinoma, 475
  solitário, 526
  supra-renal, 528
Adenosina, 126
  cíclico, monofosfato de, 126
  trifosfato de, 338
Aderência plaquetária, 102
Adesão celular, *83*
Adipocinas, 448
Adiponectina, 448
Adrenoleucodistrofia ligada ao X, 522
Adventícia, 256
Afasia, 145
Agamaglobulinemia ligada ao X, 42
Agentes, *65*
  anticonvulsivantes, mecanismos de ação, 153
  etiológicos da pneumonia adquirida na comunidade, 65
Agrafia, 145
Água, equilíbrio do sódio e da, 348
AIDS, 44, 106
  complexo demencial da, 47
  insuficiência supra-renal associada à, 522
  manifestações clínicas, 46
  patologia e patogenia, 44
Albright, osteodistrofia hereditária de, 428
Albumina, 509
Alça de Henle, 390
Aldosterona, 503
  mecanismo de feedback do controle da secreção da, 510
Aldosteronismo, 273
  sensível a glicocorticóides, 273
  tratável com glicocorticóides, 527
Alelos, 5
Alexia, 145
Alimento, progressão do, ao longo do canal alimentar, *291*
Alterações, 70
  celulares na neoplasia, 81
  do metabolismo e da oxigenação na neoplasia, 81
  hemodinâmicas, 70
Alucinações, 144
Alzheimer, doença de, 153
  demência e, 153
  fisiopatologia, 154
    apolipoproteína E, 155
    peptídio B-amilóide, 154
    presenilinas, 155
  manifestações clínicas, 154
  patologia, 154
Amadori, produto de, 453
Amenorréia, 546, 547
  etiologia, 546
  hipotalâmica, 550
  manifestações clínicas, 552
  patologia e patogênese, 547
Amilase pancreática, 369
Aminoglicosídios, 129
Amônia, metabolismo da, 341
  alteração do, 348
Ampola de Vater, 367
Amputações, 458
Anafilotoxinas, *54*
Anasarca, 238
Anatomia, 27, 503
  do córtex supra-renal, 503
  do linfonodo normal, 29
  do sistema imune, 27
    células, 27
    mediadores inflamatórios, 29
    órgãos, 28
Androgênio(s), 80, 503
  mecanismo de ação dos, 561
  proteína ligada ao, 561
  receptor de, 80
  síntese do, 558
  supra-renais, distúrbios da produção dos, 529
Androstenediona, 529
Anemia(s), 98
  aspecto dos eritrócitos no esfregaço sanguíneo e, 106
  classificação morfológica e causas comuns de, 105
  falciforme, 7, 105
  ferropriva, 105, 108
    etiologia, 108
    manifestações clínicas, 110
    patogenia, 109
    patologia, 110
  hemolíticas auto-imunes, 105
  macrocítica megaloblástica, 105
  perniciosa, 111, 304, 316
    efeitos da, 111
    etiologia, 111
    manifestações clínicas, 113
    patogenia, 111
    patologia, 112

Aneuploidia, 2, 19
Aneurisma(s), 158
  de Charcot-Bouchard, 159
  tipo framboesa, 158
Anfetaminas, 159
Angina do peito, 241, 268
Angiografia pulmonar, 217
Angiomas aracneiformes, 364
Angiomatose bacilar, 47
Angiopatia amilóide cerebral, 159
Angiotensina, 392
  I, 509
  II, 233, 509
  enzima conversora da, 392
Angiotensinogênio, 509
Anisocitose, 105
Anomalias cromossômicas, 566
Anomia, 145
Anorexia nervosa, 289, 550
Anormalidades, 42, 272
  cardiovasculares, 402
  clínicas e de pacientes com acromegalia, 476
  dermatológicas, 403
  do sistema renina-angiotensina, 272
  endócrinas, 403
  enzimáticas, distúrbios causados por, 42
  gastrintestinais, 403
  hematológicas, 403
  metabólicas, 403
  neuromusculares, 403
  plaquetárias, causas de, 107
  pulmonares, 402
  renais, 272
  urinárias assintomáticas, 404
Anovulação crônica, *549*
  causas e mecanismos da, 549
  conseqüências clínicas da, 549
Antagonistas, 301
  da bomba de ácido, 301
  dos receptores $H_2$ de histamina, 302
Antibióticos aminoglicosídios, 129
Anticonvulsivantes, mecanismo de ação, 153
Anticorpo(s), 33, 489
  anti-supra-renais, 521
  citotoxicidade celular dependente de, 580
  contra células das ilhotas, 447
  da peroxidase tireoidiana, 489
  da tireoglobulina, 489
  dirigidos contra os espermatozóides, 566
  estimulante do TSH-R, 487
  estrutura e função do, 33
  IgG humano, 117
    estrutura de uma molécula de, 34
  para insulina, 460
Antígenos, 30
Antitrombina III, *119*
  deficiência de, 120
Antro pilórico, 300
Ânus, carcinoma de células escamosas do, 48
Aorta, coarctação da, 272
Aparelho justaglomerular, 392
Aplasia, 41
  congênita do timo, 41, 426
  da célula germinativa, 563
  eritróide pura, 105
Apolipoproteína(s), 341
  E, 155
  na solubilização e no transporte dos lipídios, 340
Apoptose, 70, 115, 135
Apraxia, 145
Ar, falta de, 237, 242, 253
  quarta bulha cardíaca e, 250
Área de Broca, 145
Arginina, *262*
Arritmias, 230
Artéria(s), *156*, 221
  cerebral, 140
  coronárias, 221
    e seus ramos principais, 224
  do cérebro, 156
  formação de uma estria de gordura em uma, 267
  hepática, 333
  pequena, secção transversal de uma, 257
Arteríolas, fatores que afetam o calibre das, *264*
Artrite, 581
  episódica oligoarticular, 581
  reumatóide, 586
    apresentação clínica, 586
    epidemiologia, 587
    etiologia, 587
    fisiopatologia, 587
    manifestações clínicas, 587
    tratamento, 588
Ascite, 238, 361
  formação de, na cirrose, 362
  pancreática, 376
Asherman, síndrome de, 546
Asma, 201
  apresentação clínica, 201
  epidemiologia, 201
  etiologia, 201
  fisiopatologia, 202
  manifestações clínicas, 203
  patogenia, 201
  patologia, 202
  sinais e sintomas, 203
Astrócitos, 126, *127*
Astrocitose reativa, 127
Ataques isquêmicos transitórios, 156
Ataxia, 133
Ateroma, mecanismos de produção de, *249*
Aterosclerose, 157, 266, 455
  condições que aceleram a progressão da, 269
  fatores de risco, 269
  manifestações clínicas, 268
  patogênese, 266
  prevalência e significância, 266
  relação com colesterol e lipídios da dieta, 267
Atetose, 134
Atresia, 537
Atrofia(s), *139*
  dos músculos, 146
    da mão, 139
    espinhais, 146
  testicular, 562
    causas de, 565
Audição e equilíbrio, 143
Audiometria, 143
Auer, bastões de, 93
Auerbach, plexo de, 290
Ausência, crise de, *152*
Auto-anticorpos antiinsulina, 447
Auto-antígenos no lúpus eritematoso, *584*
Automatismos, 152
Axônios, 124
  mielinização dos, 127
Azoospermia, 562, 568
Azotemia, 524
  pré-renal, 275

## B

Baço, 29
Bactéria(s), *52*
  comensais, 52
  da cólera, 69
  e endotoxinas, depuração de, 346
Bacteriemia primária, 70
Bainha de mielina, *125*
Baqueteamento digital, 209
Barorreceptores, *264*
Barreiras físicas e químicas à infecção, 53
Base, núcleos da, 133
Basófilos, 28, 101
Bastões de Auer, 93
Batimento cardíaco, 225
Bernoulli, princípio de, 258
Bexiga, 574
β-hidroxibutirato, 450
Bile, distúrbios da secreção de, 344
Bilirrubina, 345
  secreção de, 345
Binswanger, doença de, 154
Biologia celular, 124
  anatomia e histologia, 333
    do fígado, 333
    do rim, 389
Biopsia testicular, 570
Bloqueio cardíaco de terceiro grau, *230*
Bócio, 497
  causas e mecanismos patogênicos, 498
  etiologia, 497
  manifestações clínicas, 498
  multinodular, 499
  patogenia e patologia, 497
Bomba, 112
  de ácido, antagonistas da, 301
  de prótons, 112
    inibidores da, 301
Botulismo, 130
Bowman, cápsula de, 389
Bradicardia, 230, 250
Bradicinina, *262*, 263
Broca, área de, 145
Bronquíolos, 188
Bronquite crônica, 204
  apresentação clínica, 204
  epidemiologia, 205
  etiologia, 205
  manifestações clínicas, 206
Brow-Séquard, síndrome de, 138
Brudzinski, sinal de, 63
Bulha(s) cardíaca(s), 236, 243
  abafamento das, 254
  e falta de ar, 250

## C

Caderinas, 78
Cajal, células intersticiais de, 298
Cálcio, distúrbios das paratireóides e do metabolismo do, **411-436**
  fisiopatologia de distúrbios do metabolismo do cálcio, 420
    carcinoma medular da tireóide, 429
    hipercalcemia, 424
      das neoplasias malignas, 425
      hipocalciúrica familiar, 424
    hiperparatireoidismos primário e secundário, 420
    hipoparatireoidismo, 425
    osteomalacia, 433
    osteoporose, 430
    pseudo-hipoparatireoidismo, 425
  regulação normal do metabolismo do cálcio, 411
    células parafoliculares, 419
    glândulas paratireóides, 411
    osso, 414
    peptídio relacionado com hormônio da paratireóide, 414
    vitamina D, 418
Calcitonina, 484
  funções da, 420
  seqüência de aminoácidos da, 420

Cálculos biliares, 370
Calicreínas, 263
Câmaras cardíacas, 221
Campos visuais, anormalidades comuns dos, *140*
Canais, 124
  de sódio epiteliais, 510
  iônicos controlados por voltagem, 124
Câncer(es), 84, 499
  colorretal não-polipose hereditário, 84
  de testículo, 89
  do pâncreas, 386
    síndromes genéticas associadas ao, 385
  tireoidianos, 499
Candidíase oral, 47
Capilar(es), 256
  glomerular, anatomia de um, 395
  pulmonar, 210
  sanguíneos, 127
  seções transversais dos, 258
Cápsula, 389
  de Bowman, 389
  prostática, 571
Carboidratos, 306
  controle hormonal do metabolismo dos, 443
    condições de estresse, 444
    estado, 443
      de jejum, 443
      de saciedade alimentar, 444
  metabolismo dos, 337, 344
  vias do metabolismo hepático dos, 338
Carboxipeptidases, 307, 369
Carcinoma(s), 81
  adrenocorticais, 527
  da paratireóide, 421
  de células escamosas do ânus, 48
  de cólon, 83
  de mama, 85
  do córtex supra-renal, 512
  do pâncreas, 384
    epidemiologia, 384
    etiologia, 384
    manifestações clínicas, 386
    patogenia, 385
    patologia, 385
  ductais, 86
    *in situ*, 86
  hepatocelular, 364
  invasivo, 82
    da cérvice, 48
  lobular *in situ*, 86
  medular, 499
    da tireóide, 284, 429
  metastático, 83
  papilar, 499
  pré-invasivo, 82
Cardiomiopatia hipertrófica, 242
Cardiopatia valvar, 238
  estenose, 239
    aórtica, 239
    mitral, 243
  insuficiência, 241
    aórtica, 241
    mitral, 246
Catecolaminas, *13*, 274
  biossíntese das, 280
  efeitos das, sobre os receptores adrenérgicos, 281
  excesso de, manifestações fisiopatológicas, 285
  fisiologia, efeitos das, 281
  liberação de, 451
  mecanismo de ação das, 280
  metabolismo das, 279
  secreção, 274
    excessiva de, 274
    regulação da, 280
CD40, 33
Cefaléias, *60*
Cegueira, *140*
Célula(s)
  apresentadoras de antígenos, 30
  B, 437
  CD4, 181
  corticotróficas da hipófise, hiperplasia difusa das, 511
  cromafins, 279
  D, 303
  das ilhotas, anticorpos contra, 447
  de Kupffer, 334
    funções de fagocitose e endocitose das, 341
  de Leydig, 560
  de memória, 33
  de Paneth, 306
  de Reed-Sternberg, 93
  de Schwann, 125, 127
  de Sertoli, 557
  do sistema imune, 27
  efetoras CD8, 33
  em forma de alvo, 110
  endoteliais, 262, 334
  epiteliais, 82
    transição fenotípica das, 82
  espumosas, 266
  ganglionares, 136
  germinativa(s), 87, 563
    aplasia da, 563
    neoplasia mesenquimatosas, neuroendócrinas e de, 87
      câncer de testículo, 89
      leucemias mielóides aguda e crônica, 93
      linfomas, 90
      sarcomas, 89
      tumores carcinóides, 87
    peptídios secretados pelas, 89
    tumores de, 88
  gigantes, 179
  granulosas, 533
  intersticiais, 557
    de Cajal, 298
  macrocíticas, 105
  marca-passo, 227, 298
  microcíticas, 105
  mielomonocíticas, 579
  musculares lisas, 249
  natural killer, 28
  neurogliais, 127
  oxifílicas, 411
  parafoliculares, 419, 484
    anatomia e histologia, 419
    fisiologia, 419
    funções da calcitonina, 420
  parietais, 300
    secreção de ácido pelas, 302
  PP, 437
  reticuloendoteliais, 333
  T, 267
    CD4, 70
    receptores de, 32
  tireoidiana, ultra-estrutura da, 486
Células-tronco, 98
  capacidade pluripotencial das, 101
  desenvolvimento do sistema imune a partir da, 102
Celulite, 115
Ceratinócitos, *146*
  necróticos, 170
  visão ultra-estrutural do, 164
Cerebelo, conexões cerebrais nos pedúnculos do, *134*
Cérebro, 132
  artérias do, 156
  divisões anatômicas do, 133
  face lateral do, 130
Cérvice, carcinoma invasivo da, 48
Cetoacidose diabética, 444, 450
Cetogênese, 450
Charcot-Bouchard, aneurismas de, 159
Chédiak-Higashi, síndrome de, 55
Choque, 250, 275, 374
  cardiogênico, 277
  distributivo, 71, 276
  espinhal, 132
  hipovolêmico, 275
  refratário, 276
  séptico, 70
    seqüência patogênica dos eventos no, 71
  tipos de, 275
Chvostek, sinal de, 427
Cianose infra-orbitária, *37*
Ciclo, 78, 536
  cardíaco, eventos no, 226
  celular, 83
    inibidor do, p16, 78
  da uréia, 338
  menstrual, 534, 536
Cílios imóveis, síndrome dos, 566
Cininas, 263
Cininogênios, 263
Circulação, 260
  arterial intracraniana, 159
  capilar, 260
  diagrama da, 256
  êntero-hepática dos ácidos biliares, 339
Cirrose, 332, 358
  apresentação clínica, 358
  etiologia, 359
  macronodular, 360
  manifestações clínicas, 360
    ascite, 361
    carcinoma hepatocelular, 364
    coagulopatia, 364
    complicações pulmonares, 364
    edema periférico, 363
    encefalopatia hepática, 363
    esplenomegalia, 364
    hiperesplenismo, 364
    hipertensão portal, 361
    hipoalbuminemia, 363
    peritonite bacteriana espontânea, 363
    síndrome hepatorrenal, 362
    varizes gastresofágicas e sangramento, 363
  micronodular, 360
  patogenia, 359
  patologia, 360
Cisalhamento, força de, 266
Cistos dermóides, 89
Citocinas, 29, 98, *373*, 579
  distúrbios resultantes da resposta anormal às, 44
  e suas funções, 30
  que regulam a hematopoiese, 100
Citoesqueleto, proteínas do, 148
Citomegalovírus, 520
Citotoxicidade celular, 580
Citotoxina, 57, 69
Climatério, 543
Clônus, 132
Cloromas, 93
*Clostridium botulinum*, 130
Coagulação, 103
  cascata da, 103
  distúrbios da, 159, 551
    hematológicos, 118
  fatores de, 104
    deficiências dos, 108
    distúrbios dos, 107

do plasma, 104
intravascular disseminada, 108
sistema trombolítico e de, 103
Coagulopatia, 364, 375
de consumo, 108
Coarctação da aorta, 272
Cobalamina, *112*
Cocaína, 159
Coenzima A, *338*
Cognição, 144
consciência, alerta e, 144
Colecistocinina, 305, 368
Colelitíase, 320, 460
efeitos clínicos e patológicos da, 321
fisiopatologia da, 321
Cólera, 309
bactéria da, 69
Colesterol e lipídios da dieta, 267
Colipase, 307
Colite ulcerativa, 325
e doença de Crohn, 327
Colóide, 484
Colón, 311, 321
carcinoma de, 83
intestino delgado e, doenças do, 321
diarréia, 322
diverticular, 328
inflamatória, 325
síndrome do intestino irritável, 329
Colônia(s), 90
fator estimulador de, de macrófagos, 267
unidades formadoras de, 90
Coloração (*v. t.* Corante)
de Wright, método de, 100
Colunas de dominância ocular, 142
Coma, 144
hiperosmolar, 451
mixedematoso, 497
Complacência pulmonar, *192*
Complexo(s), 32, 309
de histocompatibilidade principal, 32
demencial da AIDS, 47
imunes, vasculite por, 582
mioelétrico migratório, 304, 309
QRS, 221, 230
Conexões cerebrais nos pedúnculos do cerebelo, *134*
Congestão nasal, 38
Consciência, alerta e cognição, 144
Constrição torácica, 203
Contato, dermatite alérgica de, 176
Contração muscular, *229*
Contraturas de Dupuytren, 364
Controle, 264
do peso corporal, 470
neural via sistema vasomotor simpático, 264
Convulsões, 151
classificação, 151
parciais, 151
complexas, 152
simples, 151
tônico-clônicas generalizadas, 151
*Cor pulmonale*, 237
Coração, doenças do, 221
anatomia, 221
arritmias, 230
arterial coronariana, 247
apresentação clínica, 247
coronariana, etiologia, 247
fisiopatologia, 247
manifestações clínicas, 250
cardiopatia valvar, 238
estenose, 239
aórtica, 239
mitral, 243
insuficiência, 241
aórtica, 241
mitral, 246
estrutura e função normais, 221
fisiologia, 222
celular, 227
do coração completo, 222
fisiopatologia de, 230
histologia, 222
insuficiência cardíaca congestiva, 231
ventricular direita, 236
apresentação clínica, 236
etiologia, 236
fisiopatologia, 237
manifestações clínicas, 237
ventricular esquerda, 231
alterações celulares, 234
alterações hemodinâmicas, 232
alterações neuroumorais, 233
apresentação clínica, 231
etiologia, 232
exame físico, 236
fisiopatologia, 232
manifestações clínicas, 235
sintomas, 235
pericárdica, 251
derrame pericárdico e tamponamento, 252
pericardite, 251
Corante (*v. t.* Coloração)
de Nissl, 125
Coréia, 134
Coriocarcinoma, 546
Cornos dorsais, 136
Corpo(s), 53, 124, 300
celular, 124
cetônicos, 444
interconversão de, 451
colóides, 170
de Lewy, 149
defesas, 53
constitucionais do, 53
barreiras físicas e químicas à infecção, 53
fagocitose, 55
resposta inflamatória, 53
sistema complemento, 54
induzidas do, 55
distribuição segmentar do, 136
gástrico, 300
lúteo, 537
Corrigan, pulso de, 242
Córtex, 132
calcarino, 140
cerebral, 132
placa amilóide no, 154
Córtex supra-renal, distúrbios do, **503-532**
estrutura e função normais do córtex, 503
anatomia, 503
fisiologia, 504
glicocorticóides, 504
mineralocorticóides, 509
histologia, 503
fisiopatologia, 511
distúrbios da produção dos androgênios supra-renais, 529
hiperaldosteronismo, 526
conseqüências do excesso de mineralocorticóides, 527
diagnóstico, 528
etiologia, 526
primário, 526
secundário, 527
hipoaldosteronismo, 529
insuficiência adrenocortical, 520
diagnóstico, 525
etiologia, 520
manifestações clínicas, 523
primária, 520
secundária, 523
massa supra-renal assintomática, 519
síndrome de Cushing, 511
diagnóstico, 518
etiologia, 511
manifestações clínicas, 516
Corticosteróides, globulina de ligação dos, 504
Corticosterona, 503
Corticotrofina, hormônio de liberação da, 505
Cortisol, *273*, 444, 503
concentrações plasmáticas do, 507
livre da urina de 24 h, 514
Courvoisier, lei de, 386
Cowper, glândulas bulbouretrais de, 557
Crescimento, fator(es) de, 79, 573
angiogênico, 81
endotelial vascular, 81
receptores dos, 79
tirosinocinase, 79
transformador-β, 80
Cretinismo esporádico, 497
Crise, 151
colinérgica, 151
de ausência, 152
supra-renal aguda, 524
Cristas interpapilares, 164
Crohn, doença de, 325
e colite ulcerativa, 327
Cromossomo filadélfia, 94
Curva de dissociação hemoglobina-oxigênio, *197*
Cushing, síndrome de, 511


## D


Débito cardíaco, 71, 264
Defeitos, *56*
da resposta imune humoral celular, 56
do receptor de insulina, 448
Defensinas, 293
Defesas do hospedeiro, 50
contra infecção, 50
defesas constitucionais do corpo, 53
barreiras físicas e químicas à infecção, 53
fagocitose, 55
resposta inflamatória, 53
sistema complemento, 54
defesas induzidas do corpo, 55
estabelecimento de doenças infecciosas, 56
flora microbiana normal, 51
seleção de estratégias microbianas contra, 58
Deficiência(s), 42, 110, 384
de ACTH, 523
de α17-hidroxilase, 273
de antitrombina III, 120
de desaminase da adenosina, 42
de ferro, 110
de fosfato, 433
de fosforilase dos nucleosídios purínicos, 42
de mieloperoxidase, 55
de proteína, 119
C, 119
S, 119
de secreção inicial de insulina, 448
de vitamina $B_{12}$, 384
dos fatores de coagulação, 108
secundária de anticorpos, 40
seletiva de IgA, 43
Déficit ventilatório, *203*
obstrutivo, 203
restritivo, 209
Deglutição, *300*
reflexo da, 299
Delírio, 144
Demência, 145

causas principais, 154
de múltiplos infartos, 154
e doença de Alzheimer, 153
manifestações clínicas da, 153
DeMusset, sinal de, 242
Dendritos, 124
Derivação portossistêmica, 332
Dermatite(s), 164
alérgica de contato, 176
de interface, 169, 171 (*v. t.* Líquen plano)
apresentação clínica, 169
epidemiologia, 169
etiologia, 169
histopatologia, 170
manifestações clínicas, 171
patogenia, 170
espongiosa, 176
nodular, 180
psoriasiforme, 166
apresentação clínica, 166
epidemiologia, 166
etiologia, 166
histopatologia, 167
manifestações clínicas, 168
patogenia, 167
tipos de, 167
vacuolar de interface, 172
vesiculobolhosas, 173
Dermátomo, 136
Dermopatia tireotóxica, 493
Derrame, 64
pericárdico e tamponamento, 252
pleural, 64, 236
Desaminase da adenosina, deficiência de, 42
Descarboxilase do ácido glutâmico, 447
Descolamento da retina, 454
Desenvolvimento de insuficiência renal no diabetes melito, *456*
Desidratação, 289
Desmossomos, *164*
Desoxirribonuclease, 369
Detrusor, 574
Dexametasona, teste de supressão noturna com, 519
Diabetes insípido, 478
apresentação clínica, 478
central, 478
etiologia, 478
manifestações clínicas, 479
nefrogênico, 478
síndromes semelhantes ao, 478
Diabetes melito, 444
apresentação clínica, 444
classificação etiológica do, 445
complicações crônicas do, 452
gestacional, 446
manifestações clínicas, 449
complicações agudas, 449
cetoacidose diabética, 450
coma hiperosmolar, 451
hiperglicemia, 449
hipoglicemia, 451
complicações crônicas, 452
controle da glicemia, 452
macrovasculares, 455
microvasculares, 452
neuropatia, 457
patologia e patogênese, 449
tipo 1, 446
desenvolvimento de insuficiência renal, 456
estágios de desenvolvimento do, 447
tipo 2, 447
1,2-diacilglicerol, 126
Diarréia, 321, 384
causas de, 325
diagnóstico, 323
etiologia, 322
hemorrágica, 69
infecciosa, 67
apresentação clínica, 67
Escherichia coli na, 68
etiologia, 67
manifestações clínicas, 69
patogenia, 67
inflamatória, 68
manifestações clínicas, 322, 323
patologia e patogenia, 323
secretória, 68
Diencéfalo, *464*
Dieta, colesterol e lipídios da, 267
Diferenciação sexual, 533
distúrbios da, 546
e maturação de tecidos dependentes de estrogênio, 533
2,3-difosfoglicerato, 110
DiGeorge, síndrome de (*v.* Aplasia congênita do timo)
Digestão e absorção, 306
carboidratos, 306
distúrbios da, 312
lipídios, 307
líquidos e eletrólitos, 308
proteínas, 307
Digoxina, *231*
Diidroepiandrostenediona, 529
Diidroepiandrosterona, 503
Diidropteridina redutase, *14*
Diidrotestosterona, 557
Diiodotirosina, 485
Disco óptico, inflamação do, *140*
Disenteria, 68
Disestesias, 137
Disfagia, 289
Disfunção, 72, 232
diastólica, 233
dos hepatócitos, 343
erétil, 567
gonadal, 518
hepática, 342
manifestações da, 344
diminuição da produção de energia, 344
diminuição na síntese das proteínas plasmáticas, 346
equilíbrio do sódio e da água, 348
perda das funções de proteção e de depuração, 346
perda das funções de solubilização e armazenamento, 344
tipos de, 342
motora gástrica, condições que produzem, 319
sistólica, 232
vascular e de múltiplos órgãos, 72
Disgenesia gonadal, síndrome de, 546
Dislipidemias, 346
Dismenorréia, 546, 551
etiologia, 547
manifestações clínicas, 552
patologia e patogênese, 551
Dismetria, 133
Displasia cervical, 48
Dispnéia, *60*, 203, 209
Dissociação hemoglobina-oxigênio, curva de, *197*
Distrofia muscular de Duchenne, *7*
Distúrbio(s)
cromossômicos e genéticos causadores de infertilidade masculina, 564
da coagulação, 159, 551
da glândula supra-renal, 273
da medula supra-renal, 279-288
anatomia, 279
considerações gerais, 282
específicos, 282
estrutura e função normais, 279
feocromocitoma, 282
fisiologia, 279
efeitos das catecolaminas, 281
formação e metabolismo das catecolaminas, 279
mecanismo de ação das catecolaminas, 280
regulação da secreção de catecolaminas, 280
histologia, 279
da placenta, 545
da produção dos androgênios supra-renais, 529
da retroalimentação hormonal, 549
da secreção de bile, 344
da transmissão neuromuscular, 129
da vesícula biliar, 320
das plaquetas, 159
do esôfago, 314
do estômago, 316
ácido-péptica, 316
etiologia, 316
gastrite crônica atrófica, 318
gastrite erosiva aguda, 318
manifestações clínicas, 316
patologia e patogenia, 316
úlcera duodenal, 318
úlcera gástrica, 316
gastroparesia, 318
do hipolálamo, 550
do movimento, 134
do trato reprodutivo masculino, 557-577
anatomia e histologia, 557
estrutura e função normais, 557
fisiologia, 558
fisiopatologia dos, 562
hiperplasia benigna da próstata, 570
infertilidade, 562
etiologia, 562
manifestações clínicas, 567
patogênese, 563
patologia, 563
regulação da secreção de androgênio, 560
gastrintestinal, 312
da digestão e da absorção, 312
da motilidade, 312
da secreção, 312
genéticos, fenótipo, herança e prevalência de, 7
hipofisários, 549
neurológicos, 274
Distúrbios cardiovasculares, **221-278**
doença vascular, 256-278
anatomia e histologia, 256
aterosclerose, 266
fatores de risco, 269
manifestações clínicas, 268
patogênese, 266
prevalência e significância, 266
relação com colesterol e lipídios da dieta, 267
choque, 275
cardiogênico, 277
distributivo, 276
hipovolêmico, 275
obstrutivo, 277
refratário, 276
fisiologia, 258
circulação capilar, 260
considerações biofísicas, 258

medição da pressão arterial, 259
pressão arterial normal, 260
funcionamento normal do sistema vascular, 256
hipertensão, 270
apresentação clínica, 271
controle, 271
etiologia, 272
patogênese, 270
regulação do sistema cardiovascular, 260
auto-regulação, 261
controle neural via sistema vasomotor simpático, 264
hormônios circulantes que afetam o músculo liso, 263
metabólitos vasodilatadores, 260
sistema vasodilatador simpático, 265
substâncias secretadas pelo endotélio, 262
doenças do coração, 221-255
anatomia, 221
arritmias, 230
arterial coronariana, 247
apresentação clínica, 247
etiologia, 247
fisiopatologia, 247
manifestações clínicas, 250
cardiopatia valvar, 238
estenose aórtica, 239
estenose mitral, 243
insuficiência aórtica, 241
insuficiência mitral, 246
estrutura e função normais, 221
fisiologia, 222
celular, 227
do coração completo, 222
fisiopatologia de, 230
histologia, 222
insuficiência cardíaca congestiva, 231
ventricular direita, 236
ventricular esquerda, 231
pericárdica, 251
derrame pericárdico e tamponamento, 252
pericardite, 251
Distúrbios das paratireóides e do metabolismo do cálcio, **411-436**
fisiopatologia de distúrbios do metabolismo do cálcio, 420
carcinoma medular da tireóide, 429
hipercalcemia, 424
das neoplasias malignas, 425
hipocalciúrica familiar, 424
hiperparatireoidismos primário e secundário, 420
etiologia, 420
manifestações clínicas, 422
patogênese, 421
hipoparatireoidismo, 425
etiologia, 425
manifestações clínicas, 427
patogênese, 426
osteomalacia, 433
etiologia, 433
manifestações clínicas, 434
patogênese, 434
osteoporose, 430
etiologia, 430
manifestações clínicas, 431
patogênese, 431
pseudo-hipoparatireoidismo, 425
regulação do metabolismo do cálcio, 411
células parafoliculares, 419
anatomia e histologia, 419
fisiologia, 419
funções da calcitonina, 420
glândulas paratireóides, 411
anatomia, 411
efeitos do hormônio da paratireóide, 413
fisiologia, 411
histologia, 411
mecanismos do hormônio da paratireóide, 413
osso, 414
peptídio relacionado com hormônio da paratireóide, 414
vitamina D, 418
ação da, 419
fisiologia, 418
Distúrbios do córtex supra-renal, **503-532**
estrutura e função do córtex supra-renal, 503
anatomia, 503
fisiologia, 504
glicocorticóides, 504
mineralocorticóides, 509
histologia, 503
fisiopatologia, 511
distúrbios da produção dos androgênios, 529
hiperaldosteronismo, 526
conseqüências do excesso de mineralocorticóides, 527
diagnóstico, 528
etiologia, 526
primário, 526
secundário, 527
hipoaldosteronismo, 529
insuficiência adrenocortical, 520
diagnóstico, 525
etiologia, 520
manifestações clínicas, 523
primária, 520
secundária, 523
massa supra-renal clinicamente assintomática, 519
síndrome de Cushing, 511
diagnóstico, 518
etiologia, 511
manifestações clínicas, 516
Distúrbios do hipotálamo e da hipófise, **463-483**
estrutura e função normais, 463
anatomia, histologia e biologia celulares, 463
fisiologia, 467
dos eixos neuroendócrinos, 470
hormônios da adenoipófise, 467
do crescimento e prolactina, 468
pró-opiomelanocortina e ACTH, 467
hormônios da neuroipófise, 469
ocitocina, 470
vasopressina, 469
fisiopatologia, 472
adenoma hipofisário, 474
apresentação clínica, 474
etiologia, 474
fisiopatologia, 474
manifestações clínicas, 475
diabetes insípido, 478
apresentação clínica, 478
central, 478
etiologia, 478
manifestações clínicas, 479
nefrogênico, 478
síndromes semelhantes ao, 478
hipopituitarismo, 476
obesidade, 472
síndromes de secreção de vasopressina, 480
Distúrbios do pâncreas endócrino, **437-462**
estrutura e função das ilhotas pancreáticas, 437
anatomia e histologia, 437
fisiologia, 437
controle hormonal do metabolismo dos carboidratos, 443
glucagon, 441
insulina, 437
polipeptídio pancreático, 442
somatostatina, 442
fisiopatologia de distúrbios pancreáticos, 444
diabetes melito, 444
apresentação clínica, 444
manifestações clínicas, 449
patologia e patogênese, 449
tipo 1, 446
tipo 2, 447
insulinoma, 458
apresentação clínica, 458
etiologia, 459
manifestações clínicas, 460
patologia e patogênese, 459
tumores pancreáticos, 460
glucagonoma, 460
somatostatinoma, 460
Distúrbios do pâncreas exócrino, **367-388**
anatomia e histologia, 367
carcinoma do pâncreas, 384
epidemiologia, 384
etiologia, 384
manifestações clínicas, 386
patogenia, 385
patologia, 385
estrutura e funções normais, 367
fisiologia, 367
composição do suco pancreático, 367
funções digestivas do suco pancreático, 369
regulação da secreção do suco pancreático, 368
insuficiência pancreática, 382
apresentações clínicas, 382
etiologia, 382
exames e investigação diagnóstica, 384
fisiopatologia, 383
manifestações clínicas, 383
patogenia, 383
patologia, 383
pancreatite aguda, 369
apresentações clínicas, 369
etiologia, 369
evolução e prognóstico, 376
manifestações clínicas, 373
abscesso, 376
acidose, 375
ascite, 376
choque, 374
coagulopatia, 375
complicações pleuropulmonares, 375
dor, 373
febre, 374
fleimão, 376
hiperamilasemia, 374
hiperglicemia, 376
hiperlipasemia, 374
hiperlipidemia, 376
hiperpotassemia, 376
hipocalcemia, 375
hipopotassemia, 376
icterícia, 375
náuseas, vômitos e íleo, 374
pseudocistos, 376
patogenia, 371
patologia, 371
pancreatite crônica, 377
apresentações clínicas, 377
etiologia, 378
fisiopatologia, 381

manifestações clínicas, 381
patogenia, 379
Distúrbios do sistema imune, **27-49**
estrutura e função normais do sistema imune, 27
anatomia, 27
células do sistema imune, 27
mediadores inflamatórios, 29
órgãos do sistema imune, 28
fisiologia, 30
antígenos, 30
ativação dos linfócitos B, 33
células efetoras CD8, 33
estrutura e função do anticorpo, 33
imunidades inata e adaptativa, 30
mecanismos da eliminação do antígeno, 33
mecanismos da inflamação, 34
processamento e apresentação do antígeno, 31
reconhecimento e ativação dos linfócitos T, 32
resposta imune, 30
síntese de IgE na reatividade alérgica, 35
fisiopatologia de, 36
AIDS, 44
manifestações clínicas, 46
patologia e patogenia, 44
distúrbios, 41
causados por anormalidades enzimáticas, 42
com falhas do desenvolvimento da maturação celular, 41
com resposta de diferenciação anormais, 43
resultantes da resposta anormal às citocinas, 44
doenças de imunodeficiência primária, 39
rinite alérgica, 36
etiologia, 36
manifestações clínicas, 37
patologia e patogenia, 36
Distúrbios do sistema nervoso, **124-162**
estrutura e funções normais, 124
fisiopatologia, 146
acidente vascular encefálico, 155
excitotoxicidade, 159
hemorragias cerebrais, 157
irrigação sanguínea, 156
isquêmico, 156
manifestações clínicas, 155
demência e doença de Alzheimer, 153
doenças, 146
de Parkinson, 148
dos neurônios motores, 146
epilepsia, 151
miastenia gravis, 150
histologia e biologia celular, 124
astrócitos, 126
micróglia, 127
neurônios, 124
oligodendrócitos e células de Schwann, 127
neuroanatomia funcional, 128
audição e equilíbrio, 143
consciência, alerta e cognição, 144
controle dos movimentos oculares, 139
anatomia, 139
fisiologia, 141
sistema motor, 128
cérebro, 132
neurônios motores inferiores, 128
neurônios motores superiores, 130
núcleos da base, 133
sistema somatossensorial, 135
anatomia, 135
fisiologia, 137
Distúrbios do trato reprodutivo feminino, **533-556**
da diferenciação sexual, 546
da função central hipotálamo-hipofisária, 544
da gravidez, 544
da mama, 546
do ovário, 544
do útero, tubas uterinas e vagina, 544
estrutura e função normais, 533
anatomia, 533
ciclo menstrual, 536
diferenciação sexual, 533
fisiologia dos esteróides ovarianos, 538
gravidez, 539
lactação, 541
menopausa, 543
puberdade, 536
fisiopatologia, 546
infertilidade, 552
menstruais, 546
etiologia, 546
manifestações clínicas, 552
patologia e patogênese, 547
amenorréia, 547
dismenorréia, 551
sangramento vaginal anormal, 551
pré-eclâmpsia e eclâmpsia, 553
Distúrbios hematológicos, **98-123**
considerações gerais, 105
da coagulação, 118
estados de hipercoagulabilidade hereditários, 118
etiologia, 118
manifestações clínicas, 120
patogenia, 119
patologia, 120
das plaquetas, 116
trombocitopenia imune associada a fármacos, 116
etiologia, 116
manifestações clínicas, 118
patogenia, 116
patologia, 117
dos elementos figurados, 105
das plaquetas, 106
dos eritrócitos, 105
dos leucócitos, 106
dos eritrócitos, 108
anemia ferropriva, 108
etiologia, 108
manifestações clínicas, 110
patogenia, 109
patologia, 110
anemia perniciosa, 111
etiologia, 111
manifestações clínicas, 113
patogenia, 111
patologia, 112
dos fatores da coagulação, 107
dos leucócitos, 114
malignos, 114
neutropenia cíclica, 114
elementos celulares do sangue, 98
eritrócitos, 99
granulócitos-neutrófilos, eosinófilos e basófilos, 100
leucócitos, monócitos e linfócitos, 101
medula óssea e hematopoiese, 98
plaquetas, 102
estrutura e função normais, 98
fatores da coagulação e cascata da coagulação, 102
fisiopatologia de, específicos, 108
testes laboratoriais para o processo de coagulação, 104
Diurese osmótica, 479
Diverticulite, 328
Diverticulose, 328
DNA, *83*
genes de reparação do, 84
lesão do, 83
Doença(s)
benigna da mama, 546
cadiopulmonar, 216
da imunodeficiência combinada grave, 41
da pele, 163-186
acne, 181
dermatite, 169
alérgica de contato, 176
de interface, 169, 171
espongiosa, 176
nodular, 180
psoriasiforme, 166
vesiculobolhosas, 173
eritema, 171
multiforme, 171
nodoso, 178
fisiopatologia, 166
foliculites, 181
líquen plano, 169
paniculite, 178
pele normal, 163
penfigóide bolhoso, 173
perifoliculites, 181
sarcoidose, 180
tipos de lesões, 164
vasculite leucocitoclástica, 175
de Addison, 511
de Alzheimer, demência e, 153
de Binswanger, 154
de Crohn, 325
e colite ulcerativa, 327
de Cushing (*v.* Adenoma hipofisário secretor de ACTH)
de Graves, 490
de Huntington, 134
de imunodeficiência primária, 39
de Kimmelstiel-Wilson, 456
de Kugelberg-Welander, 146
de Parkinson, 135, 148
de Plummer, 498
de von Willebrand, 107
de Werdnig-Hoffman, 146
de Wilson, 426
diarréica, 69
diverticular, 321
do intestino delgado que causam má absorção, 324
do refluxo esofágico, 315
dos neurônios motores, 146
granulomatosa crônica, 42, 55
inflamatórias da pele, 166
intestinais inflamatórias, 321
ósseas, na insuficiência renal crônica, 402
reumáticas inflamatórias, 578-589
agudas, 578
artrite reumatóide, 586
cinética das, 578
crônicas, 578
gota, 580
apresentação clínica, 580
etiologia, 580
fisiopatologia, 581
manifestações clínicas, 581
tratamento, 582
lúpus eritematoso sistêmico, 584
patogênese da inflamação, 579

síndrome de Sjögren, 586
vasculite por complexos imunes, 582
sistêmicas e mecanismos fisiopatológicos, 313
trofoblásticas, 545
Doença gastrintestinal, **289-331**
colón, 311, 321
distúrbios, 312
da digestão e da absorção, 312
da motilidade, 312
da secreção, 312
da vesícula biliar, 320
do esôfago, 314
estômago, 300
anatomia e histologia, 300
distúrbios do, 316
ácido-péptica, 316
gastroparesia, 318
secreção de ácido gástrico, 300
estimulantes e inibidores, 301
mecanismos moleculares, 300
regulação integrada, 303
tipos de, 304
estrutura, 289
funções do, 290
absorção, 291
defesa, 293
digestão, 290
excreção, 293
motilidade, 290
regulação do equilíbrio hidreletrolítico, 293
secreção, 290
intestino delgado, 305
anatomia e histologia, 305
digestão e absorção, 306
carboidratos, 306
lipídios, 307
líquidos e eletrólitos, 308
proteínas, 307
e cólon, 321
diarréia, 322
diverticular, 328
inflamatória, 325
síndrome do intestino irritável, 329
motilidade do, 309
secreção no, 308
manifestações comuns da, 290
mecanismos de regulação do, 294
controle, 294
hormonal, 295
neural, 294
parácrino, 296
motilidade gástrica, 304
músculo liso, 298
orofaringe e esôfago, 299
sistêmica, 312
vesícula biliar, 305
Doença genética, **2-26**
aspectos fisiopatológicos da, 2
fisiopatologia de, 8
encefalopatia mitocondrial, 18
fenilcetonúria, 12
fisiopatologia, 13
manifestações clínicas, 12
princípios genéticos, 14
impacto do projeto genoma humano, 24
neuropatia óptica de Leber, 18
osteogênese imperfeita, 8
fisiopatologia, 9
manifestações clínicas, 8
princípios genéticos, 11
síndrome de Down, 19
fisiopatologia, 21
fundamentos genéticos, 23
manifestações clínicas, 19
síndrome do retardamento mental associado ao X frágil, 15
fisiopatologia, 16
manifestações clínicas, 16
princípios genéticos, 17
mecanismos de mutação e padrões de herança, 6
ação genética negativa dominante, 7
herança, 6
dominante e mutações, 6
recessiva e mutações, 6
penetrância e expressividade, 6
prevalência da, 7
questões em genética clínica, 8
Doença hepática, **332-366**
alteração da depuração de hormônios na, 348
categorias de, por apresentação, 333
cirrose, 358
apresentação clínica, 358
etiologia, 359
manifestações clínicas, 360
ascite, 361
carcinoma hepatocelular, 364
coagulopatia, 364
complicações pulmonares, 364
edema periférico, 363
encefalopatia hepática, 363
esplenomegalia, 364
hiperesplenismo, 364
hipertensão portal, 361
hipoalbuminemia, 363
peritonite bacteriana espontânea, 363
síndrome hepatorrenal, 362
varizes gastresofágicas e sangramento, 363
patogenia, 359
patologia, 360
considerações gerais, 342
disfunção hepática, 342
manifestações da, 344
tipos de, 342
fígado, 333
anatomia, histologia e biologia celular, 333
capacidade de regeneração, 335
conceitos de organização do, 333
efeitos da disfunção dos hepatócitos, 334
estrutura e função do, 333
fisiologia, 337
fluxo sanguíneo hepático, 336
funções, 338
de proteção e depuração, 341
de solubilização, transporte e armazenamento, 338
hepatócitos, 334
produção de energia e interconversão de substratos, 337
provas de função hepática, 342
síntese e secreção das proteínas plasmáticas, 338
hepatite, 349
aguda, 349
apresentação clínica, 349
etiologia, 349
manifestações clínicas, 354
patogenia, 351
patologia, 353
crônica, 355
apresentação clínica, 355
manifestações clínicas, 358
patogenia, 356
patologia, 357
mecanismos de, induzida por fármacos, 352
síndromes de função aberrante na, 343
Doença pulmonar, **187-220**
anatomia, 187
da via respiratória e epitelial, 188
estrutura e função imunológica, 189
sistema nervoso pulmonar, 188
vascular e linfática, 189
edema pulmonar, 210
apresentação clínica, 210
de permeabilidade elevada, 213
de pressão transmural elevada, 213
etiologia, 210
fisiopatologia, 211
manifestações clínicas, 212
embolia pulmonar, 213
achados laboratoriais, 217
angiografia pulmonar, 217
apresentação clínica, 213
eletrocardiograma, 217
epidemiologia, 214
etiologia, 214
fisiopatologia, 214
hipoxemia, 216
mudanças hemodinâmicas, 214
mudanças nas relações ventilação-perfusão, 216
imagem, 217
manifestações clínicas, 216
mensuração da ventilação-perfusão, 217
recuperação, 218
sinais e sintomas, 216
tomografia computadorizada, 217
estrutura e função pulmonares normais, 187
fisiologia, 191
associação ventilação-perfusão, 195
controle da respiração, 198
estímulo sensorial, 198
respostas integradas, 199
situações especiais, 200
distribuição ventilação-perfusão, 194
propriedades, 191
dinâmicas: fluxo e resistência, 192
estáticas, 191
trabalho de respiração, 193
obstrutivas, 200
asma, 201
bronquite crônica, 204
enfisema, 204
parenquimatosa difusa, categorias de, 208
restritiva, 207
fibrose pulmonar idiopática, 207
Doença renal, **389-410**
anatomia, histologia e biologia celular do rim, 389
estrutura e função normal do rim, 389
fisiologia, 390
filtração glomerular e reabsorção tubular, 390
regulação renal, 392
da eritropoiese, 393
da tensão arterial, 392
do metabolismo do $Ca_{2+}$, 393
glomerulonefrite, 404
insuficiência renal aguda, 395
apresentação clínica, 396
causas, 396
intra-renais, 396
pós-renais, 396
pré-renais, 396
manifestações clínicas, 398
patogênese, 396
patologia, 396
insuficiência renal crônica, 400
apresentação clínica, 400
desenvolvimento da, 400
etiologia, 400
manifestações clínicas, 401
patogênese, 400
patologia, 400

litíase renal, 407
apresentação clínica, 407
etiologia, 407
manifestações clínicas, 409
patogênese, 408
patologia, 408
síndrome nefrótica, 404
visão geral das, 394
alterações da estrutura e função do rim, 394
manifestações da função renal alterada, 394
Doença vascular, **256-278**
anatomia e histologia, 256
aterosclerose, 266
fatores de risco, 269
manifestações clínicas, 268
patogênese, 266
prevalência e significância, 266
relação com o colesterol e lipídios da dieta, 267
choque, 275
cardiogênico, 277
distributivo, 276
hipovolêmico, 275
obstrutivo, 277
refratário, 276
estrutura e funcionamento do sistema vascular, 256
fisiologia, 258
circulação capilar, 260
considerações biofísicas, 258
medição da pressão arterial, 259
pressão arterial normal, 260
hipertensão, 270
anormalidades, 272
do sistema renina-angiotensina, 272
renais, 272
apresentação clínica, 271
controle, 271
etiologia, 272
coarctação da aorta, 272
distúrbios da glândula supra-renal, 273
distúrbios neurológicos, 274
facilitação da troca $NA^+$-$H^+$, 274
hormônios natriuréticos, 274
óxido nítrico, 274
relação com a resistência a insulina, 274
sensibilidade ao sal, 272
patogênese, 270
regulação do sistema cardiovascular, 260
auto-regulação, 261
controle neural, 264
hormônios circulantes, 263
metabólitos vasodilatadores, 260
sistema vasodilatador simpático, 265
substâncias secretadas pelo endotélio, 262
Doenças da tireóide, **484-502**
estrutura e função normais, 484
anatomia, 484
fisiologia, 484
efeitos dos hormônios tireoidianos, 488
formação dos hormônios tireoidianos, 484
mecanismos dos hormônos tireoidianos, 487
regulação da secreção tireoidiana, 487
histologia, 484
fisiopatologia, 489
bócio, 497
etiologia, 497
manifestações clínicas, 498
patogenia e patologia, 497
hipertireoidismo, 489
doença de Graves, 490
etiologia, 489
manifestações clínicas, 491
patogenia, 490
hipotireoidismo, 493
etiologia, 493
manifestações clínicas, 496
patogenia, 494
tireoidite de Hashimoto, 495
nódulos e neoplasias tireoidianos, 498
testes da função tireoidiana anormal, 499
aumentos e diminuições das proteínas ligantes, 499
efeitos das enfermidades não-tireoidianas, 499
proteínas ligantes hormonais anormais, 499
Doenças do coração, 221
anatomia, 221
arritmias, 230
arterial coronariana, 247
apresentação clínica, 247
etiologia, 247
fisiopatologia, 247
manifestações clínicas, 250
cardiopatia valvar, 238
estenose, 239
aórtica, 239
mitral, 243
insuficiência, 241
aórtica, 241
mitral, 246
estrutura e função normais, 221
fisiologia, 222
celular, 227
do coração completo, 222
fisiopatologia de, 230
histologia, 222
insuficiência cardíaca congestiva, 231
ventricular direita, 236
apresentação clínica, 236
etiologia, 236
fisiopatologia, 237
manifestações clínicas, 237
ventricular esquerda, 231
alterações celulares, 234
alterações hemodinâmicas, 232
alterações neuroumorais, 233
apresentação clínica, 231
etiologia, 232
exame físico, 236
fisiopatologia, 232
manifestações clínicas, 235
sintomas, 235
pericárdica, 251
derrame pericárdico, 252
pericardite, 251
Doenças hipotalâmicas e hipofisárias, 472
adenoma hipofisário, 474
apresentação clínica, 474
etiologia, 474
fisiopatologia, 474
manifestações clínicas, 475
adenoma hipofisário secretor de ACTH, 476
adenoma secretor do hormônio do crescimento, 476
prolactinoma, 475
diabetes insípido, 478
apresentação clínica, 478
central, 478
etiologia, 478
manifestações clínicas, 479
nefrogênico, 478
síndromes semelhantes ao, 478
hipopituitarismo, 476
obesidade, 472
síndromes de secreção inadequada de vasopressina, 480
Doenças infecciosas, **50-74**
defesas do hospedeiro contra infecção, 50
defesas constitucionais do corpo, 53
barreiras físicas e químicas à infecção, 53
fagocitose, 55
resposta inflamatória, 53
sistema complemento, 54
defesas induzidas do corpo, 55
estabelecimento de doenças infecciosas, 56
flora microbiana normal, 51
estabelecimento e resultado das, 57
fisiopatologia de síndromes de, 58
diarréia infecciosa, 67
apresentação clínica, 67
etiologia, 67
manifestações clínicas, 69
patogenia, 67
endocardite infecciosa, 58
apresentação clínica, 58
etiologia, 58
manifestações clínicas, 59
patogenia, 59
meningite, 60
apresentação clínica, 60
etiologia, 61
manifestações clínicas, 63
patogenia, 61
pneumonia, 64
apresentação clínica, 64
etiologia, 64
manifestações clínicas, 66
patogenia, 64
sepse e choque séptico, 70
apresentação clínica, 70
etiologia, 70
manifestações clínicas, 72
patogenia, 70
obtenção de anamnese no diagnóstico de, 51
Dominância ocular, colunas de, 142
Dopamina, 134
Dor(es), 137
abdominal, 60, 238
na pancreatite aguda, 373
nas costas, 60
neuropática, 137
torácica, 250
pleural, 60
vias envolvidas no controle da, 138
Down, síndrome de, 2, 19
Duchenne, distrofia muscular de, *7*
Ducto(s), 367
de Santorini, 367
de Wirsung, 367
pancreáticos, obstrução dos, 380
Duodeno, 305
Dupuytren, contraturas de, 364


## E


ECA (*v.* Enzima conversora da angiotensina)
Eclâmpsia, 533, 553
Edema, 63, 213, 363
cerebral, 63
citotóxico, 63
intersticial, 63
vasogênico, 63
intercelular, 177
periférico, 363
podálico, 238
pulmonar, 210, 247
agudo, 235
cardiogênico, 213
de permeabilidade elevada, 213
de pressão transmural elevada, 213
estágios da acumulação de líquido no, 212
etiologia, 210

fisiopatologia, 211
intersticial, 211
manifestações clínicas, 212
não-cardiogênico, 213
Edinger-Westphal, núcleos oculomotores parassimpáticos de, 141
Eixo(s), 295, 560
cérebro-intestino, 295
hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano, 487
hipotalâmico-pituitário-testicular, 560
neuroendócrino, 463
fisiologia do, 470
Ejaculação, 566
prematura, 567
retrógrafa, 566
Elastase, 369
Eletrocardiograma, embolia pulmonar, 217
Eletrólitos, 308
líquidos e, 308
plasmáticos, 510
Eliptocitose hereditária, 105
Emagrecimento, 384
Embolia pulmonar, 213
achados laboratoriais, 217
angiografia pulmonar, 217
apresentação clínica, 213
eletrocardiograma, 217
epidemiologia, 214
estados da, 217
etiologia, 214
fisiopatologia, 214
hipoxemia, 216
imagem, 217
manifestações clínicas, 216
mensuração da ventilação-perfusão, 217
mudanças, 214
fisiopatológicas na, 215
hemodinâmicas, 214
nas relações ventilação-perfusão, 216
recuperação, 218
sinais e sintomas, 216
tomografia computadorizada, 217
Êmbolo pulmonar, *215*
Embrião, diferenciação sexual do, 533
Empiema, 64
Encefalopatia, 343
arteriosclerótica subcortical, 154
hepática, 344, 363
hipertensiva, 271
mitocondrial com fibras vermelhas, 18
Endocardite, 58
infecciosa, 58
apresentação clínica, 58
diagnóstico, 60
etiologia, 58
manifestações clínicas, 59
patogenia, 59
trombótica não-bacteriana, 59
Endocitose, 292
funções de, das células de Kupffer, 341
Endométrio, produtos endócrinos e parácrinos do, *536*
Endometriose, 551
Endossomos, 485
Endotelinas, 234, 262
Endotélio, 262
fator relaxante derivado do, 262
substâncias secretadas pelo, 262
Endotoxina, 57, 70
depuração de bactérias e, 346
Enfisema, *193*, 204
apresentação clínica, 204
epidemiologia, 205
etiologia, 205
manifestações clínicas, 206
Enterócitos, 305
Enterocolite infecciosa, 47
Enterotoxinas, 68
Enzima(s), 126
adenililciclase, 126
conversora da angiotensina, 392, 509
fosfolipase C, 126
proteolíticas, 83
Eosinofilia nasal, *37*
Eosinófilos, 28, 101
Epiderme, 163
membrana basal da, 166
unidade melanínica da, 165
Epidermopoiese, 167
Epidídimo, 557
Epilepsia, 151
mioclônica, 7
com fibras vermelhas, 2
Epinefrina, 444
Epispadia, 567
Equilíbrio, 143
audição e, 143
do sódio e da água, 348
hidreletrolítico, regulação do, 293
Ereção, perda de, 567
Eritema, 171, 460
migratório necrolítico, 460
multiforme, 171
características histopatológicas de, 172
grave, 172
leve, 172
nodoso, 178
Eritrócitos, 98
distúrbios hematológicos dos, 108
anemia ferropriva, 108
etiologia, 108
manifestações clínicas, 110
patogenia, 109
patologia, 110
anemia perniciosa, 111
etiologia, 111
manifestações clínicas, 113
patogenia, 111
patologia, 112
Eritrocitose, 105
Eritropoiese, regulação renal da, 393
Eritropoietina, 98
Escanometria perfusional seriada, *218*
*Escherichia coli* na doença diarréica, *68*
Esclerose, 147
glomerular, 401
lateral amiotrófica, 147
Escotoma, *140*
Esferocitose hereditária, 105
Esfíncter(es), 291
do piloro, 300
esofágico, 299
inferior, 299
fatores que influenciam a pressão do, 315
superior, 299
pré-capilares, 256
Esfregaço de sangue, 99
aspecto dos eritrócitos no, e anemia, 106
fino, 99
corado pelo método de Wright, 100
Esmagamento, síndrome de, 276
Esofagite por refluxo, 314
Esôfago, 299
distúrbios do, 314
doenças do, 299
peristaltismo primário do, 300
Espaço(s), 195, 334
intersticial pericapilar, 212
mortos alveolares, 195
portais, 334
subendotelial hepático, 357
Espasmos, 299
Espasticidade, estado de, 132
Esperma, 560
ensaio de penetração do, 568
Espermatogênese, 557
Espermatozóides, 557
anticorpos dirigidos contra os, 566
Espirros, 37
Esplenomegalia, 364
Estado(s), 118
confunsionais, 144
de hipercoagulabilidade hereditários, 118
etiologia, 118
manifestações clínicas, 120
patogenia, 119
patologia, 120
de jejum, 443
de saciedade alimentar, 444
Esteatorréia, 384, 460
Estenose, 239
aórtica, 239
apresentação clínica, 239
etiologia, 239
exame físico, 241
fisiopatologia, 239
manifestações clínicas, 241
sintomas, 241
mitral, 243, 245
apresentação clínica, 243
etiologia, 243
exame físico, 246
fisiopatologia, 243
manifestações clínicas, 243
sintomas, 243
Esteróides, 548
cooperação feto/placentária/materna, 542
ovarianos, fisiologia dos, 538
papel dos, na gravidez, 540
Estertores inspiratórios, 209
Estímulo sensorial, 198
Estiramento miotático, reflexo de, 128
Estômago, 300
anatomia e histologia, 300
distúrbios do, 316
ácido-péptica, 316
etiologia, 316
gastrite crônica atrófica, 318
gastrite erosiva aguda, 318
manifestações clínicas, 316
patologia e patogenia, 316
úlcera duodenal, 318
úlcera gástrica, 316
gastroparesia, 318
secreção de ácido gástrico, 300
estimulantes e inibidores, 301
mecanismos moleculares, 300
regulação integrada, 303
tipos de, 304
Estresse oxidativo, 380
Estria(s), 266
de gordura, 266
formação de uma, em uma artéria, 267
purpúricas, 517
Estrogênio, 80
diferenciação sexual e maturação de tecidos, 533
receptor de, 80
Estroma, proteínas adesivas e proteolíticas do, 80
Estromolisina 3, 86
Esvaziamento gástrico, 304
por retroalimentação intestinal, 305
síndrome do, 305

Etanol, mecanismos de lesão do hepatócito pelo, *353*
Euploidia, 19
Exantemas, *60*
Excitotoxicidade, 159
Excreção de fármacos, 340

**F**

Fácies de lua, 516
Fadiga, 247
Fagócitos mononucleares, 28
Fagocitose, 55
  e endocitose das células de Kupffer, 341
Fagossomo, 55
Falta de ar, 237, 242, 253
  quarta bulha cardíaca e, 250
Fanconi, síndrome de, *433*
Fármacos, 116, 340
  alterações da morfologia hepática, 347
  comprometimento da destoxificação dos, 345
  fases de biotransformação, 340
  mecanismos de doença hepática induzida por, 352
  metabolismo e excreção de, 340
  que causam trombocitopenia, 116
  que induzem reações liquenóides, 170
  trombocitopenia imune associada a, 116
    etiologia, 116
    manifestações clínicas, 118
    patogenia, 116
    patologia, 117
Fator(es), 79, 234
  da coagulação, 102
    deficiências dos, 108
    distúrbios dos, 107
    do plasma, 104
    e cascata da, 102
  de ativação das plaquetas, 102
  de crescimento, 79, 573
    angiogênico, 81
    endotelial vascular, 81
    receptores dos, 79
      tirosinocinase, 79
    transformador-β, 80
  de necrose tumoral, 234
  de von Willebrand, 104
  estimulador de colônia de macrófagos, 267
  inibidor de migração, 180
  relaxante derivado do endotélio, 262
Febre, 374
  da glicose, 524
Feixe de His, 221
Fenda sináptica, *126*
Fenilalanina, *13*
  destinos metabólicos da, 13
  metabolismo normal e anormal da, 14
Fenilcetonúria, 2, 7, 12
  fisiopatologia, 13
  manifestações clínicas, 12
  materna, 12
  princípios genéticos, 14
Fenilefrina, *266*
Fenilpiruvato, *14*
Fenômeno, 132
  da navalha, 132
  de escape, 528
  de Somogyi, 452
Fenótipo, 5
  herança de prevalência de distúrbios genéticos, 7
Feocromocitoma, 282, *421*
  achados clínicos no, 286
  características clínicas do, 282
  complicações do, 286
  principais síndromes genéticas associadas ao, 283
Ferritina, 109, 341
Ferro, 110
  capacidade total de ligação do, 110
  deficiência de, 110
  nível sérico de, 110
Fibra(s), 221
  de Purkinje, 221
  nervosa não-mielinizada, 126
Fibrina, 103
  moléculas de, 102
Fibrose, *7*, 207
  cística, 7
    regulador de condutância da, 309
  pulmonar, 193
    eventos celulares envolvidos na, 208
    idiopática, 207
      apresentação clínica, 207
      epidemiologia, 208
      etiologia, 208
      fisiopatologia, 208
      manifestações clínicas, 209
Fígado, 333
  ácino do, 334
  anatomia, histologia e biologia celular, 333
  capacidade de regeneração, 335
  efeitos da disfunção dos hepatócitos, 334
  estrutura e função, 333
  fisiologia, 337
  fluxo sanguíneo hepático, 336
  funções, 338
    de proteção e depuração, 341
    de solubilização, transporte e armazenamento, 338
  hepatócitos, 334
  localização do, 334
  metabolismo das lipoproteínas no, 340
  normal, funções do, 337
  organização do, 333
  produção de energia, 337
  proteínas sintetizadas pelo, 339
  provas de função hepática, 342
  síntese e secreção das proteínas plasmáticas, 338
Filtração glomerular, 390
Fístulas pancreáticas, 376
Flavina, *262*
Fleimão, 376
Flora microbiana normal, 51
Fluido, 558
  prostático, 558
  testicular, 561
*Flutter* atrial, *233*
Fluxo sanguíneo, *196*
  hepático e sua base celular, 336
  pulmonar, 196
Foliculites, 181
Folículos, 484
  ovarianos, 533
Força(s), 260
  de cisalhamento, 266
  de Starling, 260
Fórmula de Poiseuille-Hagen, 258
Fosfato, deficiência de, *433*
Fosfolipase, 126
  A2, 369
  C, 126
Frank-Starling, relação, 227
Fraqueza focal, *60*
Freqüência cardíaca, 225
  redução da, pelo barorreflexo, 266
Função, 206, 394
  hepática, 342
    alteração da, de ligação e de armazenamento, 346
    provas de, 342
  pulmonar, 206
    prova da, 209
      defeitos obstrutivos nas, 203
    teste de, 206
  renal, 393
    alterada, 394
      estrutura da, 394
      manifestações da, 394
    regulação da, 393
Furunculose, 115

**G**

GABA, 134, *265*, 441
Galactorréia, 474
Gameta, 2
Gânglio cervical, *141*
Ganglioneuroma, *88*
Gangrena, 268
Gasometria arterial, 206, 209
Gastrectomia, 312
Gastrina, 300
  peptídio de liberação da, 303
Gastrinoma, *421, 459*
Gastrite, 112
  atrófica crônica, 112, 318
  erosiva aguda, 318
Gastroparesia, 318
Gene, 2
  BCL6, 92
  BCR, 79
  BRCA1, 77, 86
  BRCA2, 77, 86
  c-Abl, 79
  celulares na neoplasia, 79
  da instabilidade cromossômica, 84
  DAX1, mutação do, 522
  de reparação do DNA, 84
  do tripsinogênio catiônico, 370
  dosagem de, 19
  HER1, 78
  HER2, 78, 85
  hMLH1, 84
  hMSH2, 84
  LMP, 93
  LPM, 80
  p53, 78
  PARK, 149
  PRAD1, 92
  PS-1/S182, 155
  RAR-α, 93
  reparadores de erros de acoplamento, 84
  RET, 283
  SDHB, 283
  SDHD, 283
  SOD1, 148
  SPINK1/PSTI, 371
  STM2, 155
  supressores tumorais, 76, 78, 90
  VHL, 283
Genética molecular da síndrome do retardamento mental associado ao X frágil, *16*
Gigantismo, 474
Ginecomastia, 364
Glândula(s)
  bulbouretrais de Cowper, 557
  paratireóides, 411
    anatomia, 411
    fisiologia, 411
    histologia, 411
    hormônio da paratireóide, 413
  sudoríparas, 141
  supra-renais, 273
    anatomia, 504
    distúrbios da, 273

humanas, 503
regulação e produtos secretórios das, 504
uretrais, 557
Glicemia, controle da, 508
Glicocinase, 438
Glicocorticóides, 273, 503, 527
efeitos dos, 508
excesso de, 274
livres e ligados, 504
mecanismo de ação, 508
regulação da secreção, 505
efeitos do ACTH nas supra-renais, 507
*feedback* negativo, 506
hormônio adrenocorticotrófico, 505
hormônio de liberação da corticotrofina, 505
intermitente e ritmo diurno do ACTH, 506
resposta ao estresse, 506
síntese, ligação protéica e metabolismo dos, 504
Gliconeogênese, *13*
Glicose, 444
febre da, 524
papel da gliconeogênese renal na, 444
proteínas transportadoras de, 438
sensor de, 438
Glicosilação avançada, produtos finais da, 453
irreversíveis, 454
Glicosúria, 449
Globulina, 559
de ligação ao hormônio sexual, 559
de ligação da tiroxina, 486
de ligação dos corticosteróides, 504
Glomérulo, 389
Glomerulonefrite, 404, 583
aguda, 272, 405
crônica, 272, 406
rapidamente progressiva, 405
Glomerulosclerose, 454
Glossite, 110, 114
Glucagon, 441
efeitos, 442
mecanismo de ação, 441
regulação da secreção, 441
síntese e metabolismo, 441
Glucagonoma, *421*, 460
Glutamato, 147, *265*
Glutationa, síntese de, pelos hepatócitos, 341
Golgi, órgão tendinoso de, *129*
Gonadotrofina, 468
coriônica humana, 539
hormônio de liberação da, 560
Gonadotrofos, 537
Gordura, estrias de, 266
formação de uma, em artéria, 267
Gota, 580
apresentação clínica, 580
etiologia, 580
fisiopatologia, 581
manifestações clínicas, 581
tratamento, 582
Gradiente eletroquímico, 292
Granulócitos, 98
Grânulos, 102
alfa-intracelulares, 102
cromafins, 279
de melanina, 165
de zimogênio, 367
densos, 102
Granzimas, 580
Graves, doença de, 490
Gravidez, 539
distúrbios da, 544
ectópica, 545
fatores predisponentes a trombose na, 545
hipertensão induzida pela, 553
homeostase dos combustíveis na, 541
molares, 545
papel dos esteróides na, 540
pré-requisitos para uma, bem-sucedida, 539
produção de hormônios durante a, 541
produtos endócrinos e parácrinos durante a, 539
Guanililciclase, *262*
Guanosina monofosfato cíclica, *262*

## H

Haptocorrina, 304
Hashimoto, tireoidite de, 495
*Helicobacter pylori*, 92, 316
infecção por, 304
Hematomas, 157
epidurais, 157
subdurais, 157
Hematopoiese, 98
citocinas que regulam a, 100
megaloblástica, 113
Hematoquezia, 110
Heme, 100
inibidor de tradução regulado por, 109
síntese do, 109
Hemianopsia, 142
bitemporal, 142
homônima, 140
nasal, 140
Hemisfério cerebral, *144*
Hemofilia, 108
A, 108
B, 108
Hemoglobina, 98
Hemoglobinopatias, 105
Hemólise intramedular, 113
Hemoptise, 243
Hemorragia(s)
cerebrais, 157
do vítreo, 454
intracerebral hipertensiva, 159
intraparenquimatosa, 158
subaracnóidea, 158
supra-renal bilateral, 521
Hemossiderina, 109
Henle, alça de, 390
Heparina, *218*
trombose induzida por, 117
Hepatite, 357
aguda, 349
apresentação clínica, 349
etiologia, 349
manifestações clínicas, 354
patogenia, 351
patologia, 353
alcoólica, 353
B, infecção da, 355
crônica, 332, 355
alcoólica, 357
apresentação clínica, 355
idiopática, 357
manifestações clínicas, 358
patogenia, 356
patologia, 357
pós-viral, 356
síndromes clínicas associadas a, 350
tóxica, 350
viral, 349, 351, 354
características de vários tipos de, 351
Hepatoblastoma, *88*
Hepatócito(s), 332, 334
disfunção dos, 343
efeitos da, 334
funções endocíticas dos, 341
mecanismos de lesão do, pelo etanol, 353
síntese de glutationa pelos, 341
Hera, veneno de, dermatite alérgica por, *176*
Herança, 6
dominante, 6
materna, 19
recessiva, 6
Hermafroditismo, 546
Herniação, 144
síndrome de, 145
uncal, 144
Herpes simples, 171
Heterogenicidade, 11
alélica, 11
fenotípica, 11
Heteroplasmia, 19
Heterozigotos, 5
Hexosamina, 448, 453
5-hidroxitriptamina, 296
Hiperadrenocorticalismo, 511
Hiperaldosteronismo, 526
causas do, 526
conseqüências clínicas do excesso de mineralocorticóides, 527
diagnóstico, 528
etiologia, 526
familiar, 527
fisiopatologia, 527
primário, 526
secundário, 527
Hiperamilasemia, 374
Hiperbilirrubinemia direta, 354
Hipercalcemia, 424
das neoplasias malignas, 425
de várias causas, 424
diagnóstico diferencial da, 423
hipocalciúrica familiar, 424
Hipercapnia, 203
Hipercoagulabilidade hereditária, estados de, 118
etiologia, 118
manifestações clínicas, 120
patogenia, 119
patologia, 120
Hipercortisolismo, 511, 518
Hiperesplenismo, 106, 364
Hiperfenilalaninemia, 12
benigna, 13
Hiperfiltração glomerular, 394
Hiperglicemia, 376, 444
pós-prandial, 449
Hiperinsulinemia, 448
Hiperlipasemia, 374
Hiperlipidemia, 376
Hipernatremia, causas de, *479*
Hiperparatireoidismo, 420
primário, 420
causas de, 420
sinais e sintomas do, 423
secundário, 420
etiologia, 420
manifestações clínicas, 422
patogênese, 421
Hiperplasia, 273
da paratireóide, 420
da próstata, 570
da supra-renal, 284, 528
congênita, 273, 530
micronodular, 513
das células corticotróficas da hipófise, 511
Hiperpotassemia, 376
Hiperprolactinemia, 475
causas de, 476
Hiperprotrombinemia, 120
Hiper-reatividade das vias respiratórias, 38

Hipersecreção do CRH pelo hipotálamo, 511
Hipersensibilidade, 34
  brônquica, 204
  respostas imunes de, 34
  vasculite por, 582
Hipertensão, 270, 456
  apresentação clínica, 271
  arterial, 271
  controle, 271
  da pílula, 273
  etiologia, 272
    anormalidades do sistema renina-angiotensina, 272
    anormalidades renais, 272
    coarctação da aorta, 272
    distúrbios da glândula supra-renal, 273
    distúrbios neurológicos, 274
    facilitação da troca $NA^+$-$H^+$, 274
    hormônios natriuréticos, 274
    óxido nítrico, 274
    relação com a resistência a insulina, 274
    sensibilidade ao sal, 272
  induzida pela gravidez, 553
  maligna, 271
  patogênese, 270
  portal, 343, 361
  provocada pelo jaleco branco, 260
  pulmonar, 237
  renal, 272
  renovascular, 268
Hipertireoidismo, 489
  achados clínicos de, 491
  causas e mecanismos patogênicos, 489
  doença de Graves, 490
  etiologia, 489
  manifestações clínicas, 491
  patogenia, 490
Hipertiroxinemia eurotireoidiana, 499
Hipertrigliceridemia, 450, 456
Hipoalbuminemia, 363
Hipoaldosteronismo, 529
  hiporreninêmico, 402, 511
Hipocalcemia, 375, 384
  achados laboratoriais na, 428
  diagnóstico diferencial da, 426
  sinais e sintomas da, 427
Hipoespermatogênese, 563
Hipófise, 511
  hiperplasia difusa das células corticotróficas da, 511
  partes que compõem a, e suas relações com o hipotálamo, 465
Hipofosfatemia ligada ao X, *433*
Hipoglicemia, 451
  noturna, 451
  sinais e sintomas de, 452
    neurológicos, 451
Hipogonadismo, 563
  hipergonadotrófico, 564
  hipogonadotrófico, 563
Hipoparatireoidismo, 425
  causas do, 426
  e pseudo-hipoparatireoidismo, 425
    etiologia, 425
    manifestações clínicas, 427
    patogênese, 426
Hipopituitarismo, 476, 529
  causas de, 477
Hipoplasia supra-renal congênita, 529
Hipopotassemia, 376, 518
Hipospadia, 567
Hipotálamo e hipófise, distúrbios de, **463-483**, 550
  estrutura e função normais, 463
    anatomia, histologia e biologia celulares, 463
    fisiologia, 467
      dos eixos neuroendócrinos, 470
      hormônio da adenoipófise, 467
      hormônio da neuroipófise, 469
        ocitocina, 470
        vasopressina, 469
      hormônio do crescimento e prolactina, 468
      pró-opiomelanocortina e ACTH, 467
    fisiopatologia, 472
      adenoma hipofisário, 474
        apresentação clínica, 474
        etiologia, 474
        fisiopatologia, 474
        manifestações clínicas, 475
      diabetes insípido, 478
        apresentação clínica, 478
        central, 478
        etiologia, 478
        manifestações clínicas, 479
        nefrogênico, 478
        síndromes semelhantes ao, 478
      hipopituitarismo, 476
      obesidade, 472
      síndromes de secreção inadequada de vasopressina, 480
Hipotensão, 253
  ortostática, 458
Hipotireoidismo, 493
  causas e mecanismos patogênicos, 494
  etiologia, 493
  manifestações clínicas, 496
  patogenia, 494
  tireoidite de Hashimoto, 495
Hipotonia, 133
  síndromes de, 480
Hipoxemia, 203, 216
Hipoxia, resposta ventilatória isocapnêmica a, *200*
His, feixe de, 221
Histamina, 296
  antagonistas dos receptores $H_2$, de, 302
Histoplasma, 180
Histoplasmose, *423*
HIV, 47
  infecção pelo, 45
  neoplasias malignas relacionadas com o, 47
Homeostase, 541
  de combustíveis, 541
    cooperação feto/placentária/materna na, 543
    na gravidez, 541
  do cálcio e fosfato, manutenção da, 415
  dos nutrientes, regulação hormonal da, 440
Homozigotos, 5
Hormônio(s), 391
  adrenocorticotrófico, 505
  alteração da depuração de, na doença hepática, 348
  antidiurético, 391, 470
  circulantes que afetam o músculo liso vascular, 263
  contra-regulador, 442
  da adenoipófise, 467
    do crescimento e prolactina, 468
    pró-opiomelanocortina e ACTH, 467
  da neuroipófise, 469
    ocitocina, 470
    vasopressina, 469
  da paratireóide, 411
    efeitos do, 413
    eventos biossintéticos na produção do, 413
    mecanismos de ação do, 413
    principais ações do, 415
    princípio do ensaio de dois locais para o, 413
    secreção do, *in vitro*, 421
    seqüência aminoácida do peptídio relacionado com o, 416
    vias de transdução de sinal ativadas pela ligação do, 414
  de liberação, 505
    da corticotrofina, 505
    da gonadotrofina, 560
    de tireotrofina, 487
  do crescimento, 414
    diagrama do controle hipotalâmico da secreção do, 468
    fatores que influenciam a secreção normal do, 469
    locais de ação do, 469
  foliculoestimulante, 537, 560
  gastrina, 300
  hipofisários, 466
  luteinizante, 537, 560
  natriuréticos, 263, 274
  produção de, durante a gravidez, 541
  receptores nucleares de, 80
  tireoidianos, 487
    efeitos dos, 488
      fisiológicos, 488
    formação e secreção dos, 484
      captação e metabolismo do iodo, 484
      $T_4$, $T_3$ e tireoglobulina, 484
      transporte e metabolismo, 485
    mecanismos de ação dos, 487
Horner, síndrome de, *141*
Hospedeiro(s)
  defesas do, contra infecção, 50
    constitucionais do corpo, 53
      barreiras físicas e químicas à infecção, 53
      fagocitose, 55
      resposta inflamatória, 53
      sistema complemento, 54
    estabelecimento de doenças infecciosas, 56
    flora microbiana normal, 51
    induzidas do corpo, 55
  fases da resposta do, à infecção, 52
  imunodeficientes, 51
  seleção de estratégias microbianas contra defesas do, 58
  zoonóticos ou reservatórios, 50
Huntington, doença de, 134


## I


Icterícia, 375
  achados laboratoriais no diagnóstico diferencial da, 346
Íleo, 299, 374
Ilhotas pancreáticas, 437
  anatomia e histologia, 437
  de Langerhans, 367
  estrutura e função normais das, 437
  fisiologia, 437
    controle hormonal do metabolismo dos carboidratos, 443
      estado de jejum, 443
      estado de saciedade alimentar, 444
      condições de estresse, 444
    glucagon, 441
      efeitos, 442
      mecanismo de ação, 441
      regulação da secreção, 441
      síntese e metabolismo, 441
    insulina, 437
      efeitos, 439
      mecanismo de ação, 439
      regulação da secreção, 438
      síntese e metabolismo, 437
    polipeptídio pancreático, 442
    somatostatina, 442

Impotência, 567
Impressão gamética, 17
Imunidade, 50
  celular, 40
  induzida, 50
  passiva, 56
  protetora, 51
Imunocompetência, locais de anormalidades nas etapas da, *39*
Imunodeficiência, 39
  com hiper-IgE, 44
  com hiper-IgM, 43
  primária, 39
    doenças de, 39
    patógenos e infecções encontradas nos distúrbios de, 40
  variável comum, 43
Imunoglobulina(s), 33
  A, 542
  G, 117
  E, 35
    alergênio-específicas, determinações *in vivo* ou *in vitro* das, 38
    síntese de, na reatividade alérgica, 35
Imunologia intestinal, características sistêmicas e locais da, *294*
Incidentaloma, 519
Incontinência, 458
Incretina, 441
Inervação
  parassimpática, 295
  simpática, 295
Infarto(s)
  demência de múltiplos, 154
  do miocárdio, 231, 247, 268
  lacunares, 157
Infecção(ões)
  associadas a defeitos comuns da resposta imune humoral celular, 56
  da hepatite B, padrões sorológicos observados na, 355
  do trato genital, 566
  gastrintestinais, 68
  nosocomial adquirida, 53
  oportunistas, 51
  pelo HIV, 45
  por *Helicobater pylori*, 304
  pulmonar, 46
  saprofíticas, 57
Infertilidade, 552
  masculina, 562
    distúrbios cromossômicos e genéticos causadores de, 564
    etiologia, 562
    manifestações clínicas, 567
    patogênese, 563
    patologia, 563
Infiltrado linfocitário, 170
Inflamação(ões)
  do disco óptico, 140
  do nervo óptico, 140
Ingestão
  alimentar, peptídios que regulam a, no hipotálamo, 472
  recomendadas de cálcio e vitamina D, 431
Inibidor(es)
  da bomba de prótons, 301
  de tradução regulado por heme, 109
  do ciclo celular p16, 78
Inibina, 561
Inositol-1,4,5-trifosfato, 126
Insuficiência(s)
  adrenocortical, 520
    causas da, 520
    diagnóstico, 525
    etiologia, 520
    fisiopatologia, 523
    manifestações clínicas, 523
    níveis plasmáticos basais de ACTH na, 523
    primária, 520
    secundária, 523
  aórtica, 241
  hepática fulminante, 332
  mitral, 246
  ovariana prematura, 548
  pancreática, 382
    apresentações clínicas, 382
    etiologia, 382
    exames laboratoriais e investigação diagnóstica, 384
    fisiopatologia, 383
    manifestações clínicas, 383
    patogenia, 383
    patologia, 383
  poliglandular auto-imune, 426
  supra-renal associada à AIDS, 522
  ventricular, causas de, 232
    direita, 237
    esquerda, 232
Insuficiência cardíaca, 231
  alterações fisiopatológicas associadas a, 232
  congestiva, 231, 241
    ventricular direita, 236
      apresentação clínica, 236
      etiologia, 236
      fisiopatologia, 237
      manifestações clínicas, 237
    ventricular esquerda, 231
      alterações celulares, 234
      alterações hemodinâmicas, 232
      alterações neuroumorais, 233
      apresentação clínica, 231
      etiologia, 232
      exame físico, 236
      fisiopatologia, 232
      manifestações clínicas, 235
      sintomas, 235
Insuficiência renal, 400
  aguda, 395
    apresentação clínica, 396
    causas, 396
      intra-renais, 396
      pós-renais, 396
      pré-renais, 396
    manifestações clínicas, 398
    patogênese, 396
    patologia, 396
  crônica, 400
    apresentação clínica, 400
    desenvolvimento da, 400
    etiologia, 400
    manifestações clínicas, 401
      acidose metabólica, 402
      anormalidades cardiovasculares e pulmonares, 402
      anormalidades dermatológicas, 403
      anormalidades endócrinas e metabólicas, 403
      anormalidades gastrintestinais, 403
      anormalidades hematológicas, 403
      anormalidades neuromusculares, 403
      balanço de $K^+$, 401
      minerais e ossos, 402
    patogênese, 400
    patologia, 400
Insulina, 437
  anticorpos para, 460
  efeitos, 439
  injeção sub-reptícia de, 460
  mecanismo de ação, 439
  receptores de, 439
    defeitos do, 448
    modelos do, 441
  resistência a, 274, 444
  secreção de, 448
    deficiência de, 448
    regulação da, 438
  síntese e metabolismo, 437
Insulina-glucagon, razões molares, no sangue, *443*
Insulinoma, *421*, 458
  apresentação clínica, 458
  etiologia, 459
  manifestações clínicas, 460
  patologia e patogênese, 459
Interleucinas, 234
Intervalo
  PR, 222, 230
  QT, 231
  RR, 265
Intestino, 312
  grosso, anatomia e histologia do, 306
  irritável, síndrome do, 312, 329
Intestino delgado, 305, 328
  anatomia e histologia, 305
  atividade mecânica do, 310
  digestão e absorção, 306
    carboidratos, 306
    lipídios, 307
    líquidos e eletrólitos, 308
    proteínas, 307
  doenças do, 321
    e cólon, 321
      diarréia, 322
      diverticular, 328
      inflamatória, 325
      síndrome do intestino irritável, 329
    que causam má absorção, 324
  motilidade do, 309
  músculo do, 309
  reflexo peristáltico do, 311
  secreção, 308
  sistema nervoso entérico do, 295
Íntima, 256
Intolerância a lactose, 307
Iodeto, 484
Irrigação sanguínea, 156
Isquemia, 158
  cerebral focal, distúrbios associados a, 158
  miocárdica, 231
  neuronial, excitotoxicidade da, 160


## J


Janeway, lesão de, *61*
Jejum, estado de, 443
Jejuno, 305
Junção(ões)
  epiderme-derme, configuração ondulante da, 165
  íntimas, 334
  neuromuscular, 128


## K


Kallmann, síndrome de, 567
Kaposi, sarcoma de, 48
Kernicterus, 344
Kernig, sinal de, 63
Kimmelstiel-Wilson
  doença de, 456
  nódulos de, 454
Korotkoff, sons de, 260
Kugelberg-Welander, doença de, 146
Kupffer, células de, 334
  funções de fagocitose e endocitose das, 341
Kussmaul, respiração de, 450

## L


Lactação, 541
Lactogênio placentário, 539
Lactose, intolerância a, 307
Lactulose, 348
Lambert-Eaton, síndrome miastênica de, 129
Langer-Gideon, síndrome de, *24*
Langerhans, ilhotas de, 367, 437
Laplace, lei de, 246, *259*
Latência tissular, 57
Leber, neuropatia de, 2, 18
Lei
  de Courvoisier, 386
  de Laplace, 246, 259
Leite, síntese e secreção do, 542
Lemnisco, 136
  medial, 136
  trigeminal, 137
Lesão(ões)
  cutâneas, 47
  da pele, tipos de, 164
  de Janeway, 61
  do DNA, 83
  hepática fibrosante, 357
  pré-quiasmáticas, 142
  retroquiasmágticas, 142
Leucemia(s), 93
  classificação das, de acordo com o tipo de célula e linhagem, 91
  linfocítica crônica, 106
  mielocíticas, 93
    classificação das, 93
    aguda e crônica, 93
Leucócitos, 28
  distúrbios dos, 106
    hematológicos, 114
      malignos, 114
      neutropenia cíclica, 114
  polimorfonucleares, 28
Leucoencefalopatia multifocal progressiva, 47
Leucoestase, 94
Leucoplasia pilosa oral, 47
Leucospermia, 568
Lewy, corpos de, 149
Leydig, células de, 560
Libido, perda de, 567
Liddle, síndrome de, 272
Linfáticos, 28, 257
  B, ativação dos, 33
  causas das contagens anormais de, 107
  citotoxicidade mediada por, 580
  T, 30
    auxiliares, 32
    citotóxicos, 31
    moléculas de superfície dos, 32
    reconhecimento e ativação dos, 32
Linfoma(s), 90
  de célula T do adulto, 423
  não-Hodgkin, 48
Linfonodos, 29
Linfopenia, 106
Linhagem
  de monócitos-macrófagos, 98
  germinativa humana, 77
Lípase, 369
  lingual, 307
  pancreática, 307, 369
Lipídios, 307
  metabolismo dos, 337, 344
  papel da apolipoproteína na solubilização e no transporte dos, 340
  relação com o colesterol e, da dieta, 267
  vias do metabolismo hepático dos carboidratos e dos, 338
Lipócito(s), 334, 341
  modelo de ativação do, 360
Lipoialinose, 157
Lipopolissacarídio, 70
Lipoproteína(s), 268
  de alta densidade, 268, 337
  de baixa densidade, 267, 268, 337
  de densidade intermediária, 268
  de densidade muito baixa, 268, 337
  dinâmica das, e dislipidemias, 346
  metabolismo das, no fígado, 340
Líquen plano, 169
  características histopatológicas do, 170
  pápulas do, 171
    com aparências clínicas incomuns, 171
    dispostas em locais distintos, 171
    dispostas em uma configuração incomum, 171
Líquido(s)
  cefalorraquidiano, 60
  e eletrólitos, 308
  intersticial, 308
  pancreáticos, coleção aguda de, 376
Lisilbradicinina, 263
Litíase renal, 407
  apresentação clínica, 407
  etiologia, 407
  manifestações clínicas, 409
  patogênese, 408
  patologia, 408
Litostatinas, 379
Lobo
  flóculo-nodular, 132
  frontal, síndrome do, 145
Lóbulo hepático, 334
  estrutura do, 335
Lúmen intestinal, *69*
Lúpus, 181
  eritematoso sistêmico, 584
  pernio, 181


## M


Má absorção, 289, 344
  diarréia por, 322
  doenças do intestino delgado que causam, 324
  sinais e sintomas de, 324
Macroadenomas, 474, 512
Macrófagos, *30*, 579
  fator estimulador de colônia de, 267
Macrossomia, 545
Mácula, 165
  densa, 393
Malformações vasculares, 159
Mama(s), 533
  carcinoma de, 85
  distúrbios da, 546
  doença benigna da, 546
  estrutura e desenvolvimento da, 541
Mamífero, ovário de, *538*
Mancha, 165
Manobra de Valsalva, 241
Mão, atrofia dos músculos da, *139*
Marca-passo, 298
  células, 227
Massa
  óssea em mulheres, 430
  supra-renal clinicamente assintomática, 519
Matriz extracelular, *83*
Maturação celular, distúrbios com falhas do desenvolvimento inicial da, 41
McCune-Albright, síndrome de, 474
Mecanismo(s)
  da inflamação, 34
  de ação dos hormônos tireoidianos, 487
  de controle fisiológico que regulam o peso corporal, 471
  de defesa pulmonar, 66
  de mutação e padrões de herança, 6
    ação genética negativa dominante, 7
    dominante e mutações com perda de função, 6
    recessiva e mutações com perda da função, 6
  humorais da eliminação do antígeno, 33
  que levam à síndrome de Down, 21
Mediadores inflamatórios, 34
  do sistema imune, 29
Medula, 28
  espinhal e suas raízes dorsais, células ganglionares e órgãos sensoriais, 136
  óssea, 28, 99, 113
    desenvolvimento do sistema imune a partir da célula-tronco comum da, 102
  renal, 393
Medula supra-renal, 503
  distúrbios da, 279-288
    anatomia, 279
    considerações gerais, 282
    específicos, 282
    estrutura e função normais, 279
    feocromocitoma, 282
    fisiologia, 279
      efeitos das catecolaminas, 281
      formação, secreção e metabolismo das catecolaminas, 279
      mecanismo de ação das catecolaminas, 280
      regulação da secreção de catecolaminas, 280
    histologia, 279
  hiperplasia da, 284
Megacariócitos, 98, 102
Meissner, plexo de, 290
Melanina, *13, 165*
  grânulos de, 165
Melanócito, morfologia ramificada, *165*
Melanossomas, *165*
Melena, 110
Membrana(s)
  celulares, 164
  pós-sináptica, 129
  pré-sináptica, 126
Memória, 145
  células de, 33
  imunológica, 30
Menarca, 536
Meningioma, *88*
Meningismo, 60
Meningite, 60
  apresentação clínica, 60
  etiologia, 61
  manifestações clínicas, 63
  patogenia, 61
  pneumocócica, 62
Menopausa, 543
Menorragia, 546
Menstruação alterada, 533
Mesângio, 389
Mesotelioma, *88*
Metabolismo, 81, 337, 559
  alterações do, e da oxigenação na neoplasia, 81
  da amônia, 341
    alteração do, 348
  da testosterona, 559
  das catecolaminas, 279
  das lipoproteínas no fígado, 340
  das proteínas, 337, 344
  dos ácidos nucléicos, 112
  dos carboidratos, 337, 344

controle hormonal do, 443
condições de estresse, 444
estado de jejum, 443
estado de saciedade alimentar, 444
vias do, e dos lipídios, 338
dos lipídios, 337, 344
e excreção de fármacos, 340
Metabolismo do cálcio, distúrbios das paratireóides e do, **411-436**
fisiopatologia, 420
carcinoma medular da tireóide, 429
hipercalcemia, 424
hiperparatireoidismos primário e secundário, 420
hipoparatireoidismo e pseudo-hipoparatireoidismo, 425
osteomalacia, 433
osteoporose, 430
regulação normal do metabolismo do cálcio, 411
células parafoliculares, 419
glândulas paratireóides, 411
anatomia, 411
efeitos do hormônio da paratireóide, 413
fisiologia, 411
histologia, 411
mecanismos de ação do hormônio da paratireóide, 413
osso, 414
peptídio relacionado com o hormônio da paratireóide, 414
vitamina D, 418
Metabólitos vasodilatadores, 260
Metalomatriz protease, 80
Metaloprotease estromolisina 3, 86
Metástases supra-renais, 521
3-metilglutaril hepático, *338*
Método de coloração de Wright, *100*
Metrorragia, 546
Miastenia *gravis*, 130
patogenia da, 150
Microadenomas, 474, 512
Microalbuminúria, 455
Microaneurismas, 454
Micróglia, 127
Microlitíase biliar, 371
Microscópio óptico convencional, *164*
Microtrombos, *249*
Mielina, bainha de, *125*
Mieloma múltiplo, *423*
Mieloperoxidase, 101
deficiência de, 55
Mielopoiese, 98
Miller-Dieker, síndrome de, *24*
Mimetismo molecular, 447
Minerais e ossos, 402
Mineralocorticóides, 503, 509
efeitos, 510
excesso de, 273
mecanismo de ação, 510
regulação, 509
pelo ACTH, 5120
pelo sistema renina-angiotensina, 509
pelos eletrólitos plasmáticos, 510
síntese, ligação protéica e metabolismo, 509
Miocárdio, infarto do, *231*, 247, 268
Miócitos ventriculares, 222
e auriculares, 227
Mioglobina, 109
Miopatia tireotóxica, 492
Miosina, *229*
Mixedema, 495
pré-tibial, 493
Mobilidade celular, *83*
MODY, 448
Mola hidatiforme, 545
Molécula(s)
acessórias, 32
de adesão, 32, 37
de anticorpo IgG humano, 34
de fibrina, 102
de superfície dos linfócitos T, 32
Monilíase, 47
Monócitos, 180
fator quimiotáxico de, 180
variação cíclica regular dos, 115
Monócitos-macrófagos, linhagem de, 98
Monofosfato de adenosina cíclico, 126
Monoiodotirosina, 484
Mononeuropatia, 458
múltipla, 138
Morte do hospedeiro, 57
Mosaicismo, 2
de linhagem germinativa, 2
gonadal, 12
somático, 2, 17
Mosaico, 2
Motilidade, 304
do intestino delgado, 309
gástrica, 304
gastrintestinal, 290
distúrbios da, 312
Motilina, 309
Movimento(s)
distúrbio do, 134
oculares, 139
sacádicos, 141
visão e controle dos, 139
anatomia, 139
fisiologia, 141
Mucinas, 304
Mucormicose, 458
Müller, sinal de, 242
Músculo(s), 128, 263
atrofia dos, da mão, 139
cardíaco, microfotografia eletrônica do, 225
do intestino delgado, 309
esqueléticos, 125, 128
estriado, 125, 298
extra-oculares, 141
liso, 298
da próstata, 574
das pálpebras, 141
gastrintestinal, 298
vascular, 263
oblíquos, 140
retos, 140
Mutação do gene *DAX1*, 522
*Mycobacterium*, 180
*avium-intracellulare*, 370
*tuberculosis*, 180

## N

NADPH, 453
Náuseas e vômitos, 250, 374
Necrólise epidérmica tóxica, 172
Necrose, 376
hepática em ponte, 354
pancreática, 376
tubular aguda, 396
tumoral, fator de, 234
Nefrolitíase, 384
Néfron(s), 389
corticais e justamedulares, suprimento vascular dos, *392*
Nefropatia, 452
hipopotassêmica, 528
IgA, 404
Nelson, síndrome de, 476
Neoplasia(s), **75-97**
alterações celulares na, 81
alterações do metabolismo e da oxigenação na, 81
alterações fenotípicas na progressão da, 83
alterações genéticas na, 76
bases moleculares e bioquímicas da, 75
de células germinativas, 88
efeitos sistêmicos da, 94
endócrina múltipla, 420
tipo II, 78, 284
epitelial, 82
carcinoma de cólon, 83
carcinoma de mama, 85
hiperplásica, 82
hormônios, fatores do crescimento e outros genes celulares na, 79
invasiva, 82
malignas relacionadas com o HIV, 47
mesenquimatosas, 88
neuroendócrinas e de células germinativas, 87
câncer de testículo, 89
leucemias mielóides aguda e crônica, 93
linfomas, 90
sarcomas, 89
tumores carcinóides, 87
neuroendócrinas, 88
pré-invasiva, 82
proteínas adesivas e proteolíticas do estroma, 80
proto-oncogenes e genes supressores tumorais na fisiologia normal e na, 78
Neoplasmas, 95
efeitos sistêmicos dos, 94
diretos, 94
indiretos, 95
hematológicos, translocações cromossômicas dos, 91
Nervo(s)
abducente, 140
cranianos, 137
glossofaríngeo, 265
oculomotor, 140
óptico, inflamação do, 140
parassimpáticos, 296
sensoriais extrínsecos, 295
simpáticos, 296
trigêmeo, 137
troclear, 140
vago, 265
vasomotores noradrenérgicos, 264
Neurite, *140*
óptica, 140
retrobulbar, 140
Neuroblastoma, *88*
Neurofibromatose, *7*
Neurofibrossarcomas, 90
Neuroipófise, hormônios da, 469
ocitocina, 470
vasopressina, 469
Neurônio(s), 124
colinérgicos, 135
dopaminérgicos, 135
extrapiramidais, 128
motores, 146
alfa, 128
corado pelo corante de Nissl, 125
doenças dos, 146
gama, 128
inferiores, 128
superiores, 128, 130
vias dos, 131
piramidais, 128
simpático, 265

pós-ganglionar, 265
pré-ganglionar, 265
Neuropatia(s), 452, 457
autonômica, 452, 457
diabética, 457
óptica de Leber, 2, 18
periféricas, 47
Neuropeptídio(s), 29, 294, *373*
Y, 471
Neurotoxinas, 57, 67
Neurotransmissores, 125
excitatórios, 125
inibitórios, 125
Neurotropismo bacteriano, seqüência patogenética do, *62*
Neutransmissão glutamatérgica, *147*
Neutrófilos, 101, 579
contagens de, 114
causas de, anormais, 107
diárias, 114
variação cíclica regular dos, 115
Neutropenia, 106
cíclica, 106, 114
Nicotinamida, *69*
adenina dinucleotídio fosfato oxidase, 101
Nictúria, 449
Nissl, corante de, *125*
Nistagmo espasmódico, 143
Nodo(s), 127
atrioventricular, 221
de Ranvier, 127
sinoatrial, 221
Nódulo(s), 165
de Kimmelstiel-Wilson, 454
tireoidiano, 488, 498
Norepinefrina, *265*
Núcleo(s)
da base, 133, 135
denteado, 133
do trato espinhal do V nervo craniano, 137
emboliforme, 133
geniculados laterais, 140
globoso, 133
hipotalâmicos, funções dos, 464
oculomotores parassimpáticos de Edinger-Westphal, 141
sensorial principal, 137
Nucleosídeos purínicos, deficiência de fosforilase dos, 42
Nutrientes, regulação hormonal da homeostase dos, *440*

## O

Obesidade, 472
distúrbios associados à, 472
papel da, na fisiopatologia das doenças, 473
Obstrução(ões)
do ureter, 272
dos ductos pancreáticos, 380
Ocitocina, 470
Odinofagia, 289
Olho, *141*
Oligodendrócitos, *125*, 127
Oligospermia, 568
Oncogenes, 76
representativos ativados em tumores humanos, 76
Oncoproteína BCR-Abl, 79
Onda(s)
delta, 230
P, 238
R, 265
T, 238
V, 238
Opiáceos, 310
Opsoninas, 55
Opsonização, 33
Órgão(s)
do sistema imune, 28
sensoriais, 136
tendinoso de Golgi, 129
Orgasmo, perda de, 567
Orofaringe, doenças da, 299
Ortopnéia, *60*, 243
Osmostato hipotalâmico, 469
Osso(s), 414
cortical, 417
minerais e, 402
trabecular, 418
Osteoblasto, 416
Osteocalcina, 417
Osteócitos, 415
Osteoclasto(s), 416
ativo, visão esquemática de um, 417
interações célula e moléculas essenciais à diferenciação e ativação dos, 416
Osteodistrofia hereditária de Albright, 428
Osteogênese imperfeita, 2, 8
fisiopatologia, 9
manifestações clínicas, 8
patogenia molecular da, 11
princípios genéticos, 11
subtipos clínicos e moleculares da, 9
tipo I, penetrância e expressividade na, 5
Osteomalacia, 433
causas da, 433
etiologia, 433
manifestações clínicas, 434
patogênese, 434
Osteoporose, 430, 517, 533, 543
causas da, 431
etiologia, 430
manifestações clínicas, 431
patogênese, 431
Osteoprotegrina, 416
Otite, 39
externa maligna, 458
média serosa e sinusite, 39
Ovário(s)
de mamífero, 538
distúrbios do, 544
policísticos, síndrome de, 544
manifestações da, 550
produtos endócrinos e parácrinos do, 535
Óxido nítrico, 262, 274
síntese de, 262
Oxigenação, alterações do metabolismo e da, na neoplasia, 81

## P

Pálpebras, músculo liso das, *141*
Palpitações, 247
Pâncreas, 384
bífido, 371
câncer de, 386
síndrome genéticas associada ao, 385
carcinoma do, 384
epidemiologia, 384
etiologia, 384
manifestações clínicas, 386
patogenia, 385
patologia, 385
Pâncreas endócrino, distúrbios do, **437-462**
estrutura e função normais das ilhotas pancreáticas, 437
anatomia e histologia, 437
fisiologia, 437
controle hormonal do metabolismo dos carboidratos, 443
glucagon, 441
insulina, 437
polipeptídio pancreático, 442
somatostatina, 442
fisiopatologia, 444
diabetes melito, 444
apresentação clínica, 444
manifestações clínicas, 449
patologia e patogênese, 449
tipo 1, 446
tipo 2, 447
insulinoma, 458
apresentação clínica, 458
etiologia, 459
manifestações clínicas, 460
patologia e patogênese, 459
tumores pancreáticos secretores de hormônios, 460
glucagonoma, 460
somatostatinoma, 460
Pâncreas exócrino, distúrbios do, **367-388**
anatomia e histologia, 367
carcinoma, 384
epidemiologia, 384
etiologia, 384
manifestações clínicas, 386
patogenia, 385
patologia, 385
estrutura e funções normais, 367
fisiologia, 367
composição do suco pancreático, 367
funções digestivas do suco pancreático, 369
regulação da secreção do suco pancreático, 368
insuficiência pancreática, 382
apresentações clínicas, 382
etiologia, 382
exames laboratoriais e investigação diagnóstica, 384
fisiopatologia, 383
manifestações clínicas, 383
patogenia, 383
patologia, 383
pancreatite aguda, 369
apresentações clínicas, 369
etiologia, 369
evolução e prognóstico, 376
manifestações clínicas, 373
patogenia, 371
patologia, 371
pancreatite crônica, 377
apresentações clínicas, 377
etiologia, 378
fisiopatologia, 381
manifestações clínicas, 381
patogenia, 379
Pancreatite, 369
aguda, 369
apresentações clínicas, 369
causas de, 370
citocinas, quimiocinas e neuropeptídios associados a, 373
etiologia, 369
evolução e prognóstico, 376
manifestações clínicas, 373
abscesso, 376
acidose, 375
ascite, 376
choque, 374
coagulopatia, 375
complicações pleuropulmonares, 375
dor, 373
febre, 374
fleimão, 376
hiperamilasemia, 374
hiperglicemia, 376

hiperlipasemia, 374
hiperlipidemia, 376
hiperpotassemia, 376
hipocalcemia, 375
hipopotassemia, 376
icterícia, 375
náuseas, vômitos e íleo, 374
pseudocistos, 376
mediadores inflamatórios da, 373
patogenia, 371
patologia, 371
recidivante idiopática, 371
teoria patogenética para explicar a, 372
crônica, 377
apresentações clínicas, 377
etiologia, 378
fisiopatologia, 381
manifestações clínicas, 381
patogenia, 379
hereditária, 370
Paneth, células de, 306
Paniculite, *167*, 178
Pan-pituitarismo, 469
Papilas dérmicas, 164
Papilite necrosante, 458
Pápulas, 165
do líquen plano, 171
com aparências clínicas incomuns, 171
dispostas em locais distintos, 171
dispostas em uma configuração incomum, 171
pardo-avermelhadas no tórax, 180
poligonais pruriginosas, 169
purpúreas, 175
Paraceratose, 167
Parafibromina, 421
Paralisia pseudobulbar, 132
Paratireóide, 411
carcinoma da, 421
distúrbios das, e do metabolismo do cálcio, 411-436
fisiopatologia, 420
regulação normal, 411
hiperplasia da, 420
Paratonia, 145
Paratormônio, 393
Parede
brônquica, 205
torácica, 192
Parênquima, 333
Parestesias, 114
Parkina, 149
Parkinson, doença de, *135*, 148
Pecilocitose, 105
Peito, angina de, 241, 268
Pele, 236
doenças da, 163-186
acne, 181
dermatite, 169
alérgica de contato, 176
de interface, 169, 171
espongiosa, 176
nodular, 180
psoriasiforme, 166
vesiculobolhosas, 173
eritema, 171
multiforme, 171
nodoso, 178
fisiopatologia, 166
foliculites, 181
inflamatórias, 165
padrões de, 166
lesões, 164
líquen plano, 169
paniculite, 178
penfigóide bolhoso, 173
perifoliculites, 181
sarcoidose, 180
vasculite leucocitoclástica, 175
visão geral sobre as, 163
pálida, fria e suarenta, 236
Penfigóide bolhoso, 173
características histopatológicas do, 173
Pênis semilunar, 567
Pepsinogênio, 300, 304
Peptídio(s), 154
C, 438
de liberação da gastrina, 303
em trevo, 293
natriurético, 263
atrial, 263, 528
cerebral, 263
do tipo β, 263
que regulam a ingestão alimentar no hipotálamo, 472
relacionado com o hormônio da paratireóide, 414
secretados pelas células germinativas, 89
Perda
de ereção, 567
de libido, 567
de orgasmo, 567
de sensibilidade, 138
Perforina, 580
Pericardite, 251
Perifoliculites, 181
Peristaltismo, 299
Peritonite bacteriana espontânea, 363
Perna, eritema nodoso na, *178*
Peroxidase tireoidiana, anticorpo da, 489
Peso corporal, controle do, 470
Petéquias, 118
Pigmento melanina, *165*
Piloro, esfíncter do, 300
Pílula, hipertensão da, 273
Placa(s)
amilóides no córtex cerebral, 154
psoriática, 168
Placenta, 545
anatomia da, 540
descolamento prematuro da, 545
distúrbios da, 545
prévia, 545
Plaquetas, 98
distúrbios da, 106, 159
hematológicos, 116
trombocitopenia imune associada a fármacos, 116
fator de ativação das, 102
Plasma, fatores de coagulação do, *104*
Plasmina, 104
Plasminogênio tecidual, ativador do, 104
Plasmócitos, 29
Pleocitose de leucócitos no líquido cefalorraquidiano, 60
Pleurisia, 64
Plexo(s)
de Auerbach, 290
de Meissner, 290
mioentérico, 295
nervosos, 295
submucoso, 295
Plummer, doença de, 498
*Pneumocystis jiroveci*, 370
Pneumonia, 64
adquirida na comunidade, 65
apresentação clínica, 64
em hospedeiros adultos específicos, 65
etiologia, 64
manifestações clínicas, 66
patogenia, 64
Podagra, 581
*Pointes, torsades de*, *231*
Poiseuille-Hagen, fórmula de, 258
Poliartrite, 583
erosiva crônica, 582
Policitemia, 105, 206
Polidipsia, 449
Polifagia, 449
Poliglutamado, 112
Polimorfismo, 5
Polineuropatia, 138
distal simétrica, 457
Poliol, 453
Polipeptídio, 262
intestinal vasoativo, 262
pancreático, 442
Pólipo adenomatoso, 84
borda de um, 84
familiar, 84
Poliúria, 449, 479
Pós-carga cardíaca, 227
Potencial
de ação, 125
de equilíbrio, 124
pós-sináptico, 125
excitatório, 125
inibitório, 125
Prader-Willi, síndrome de, *24*
Pré-carga cardíaca, 227
Pré-eclâmpsia, 533, 553
Presenilinas, 155
Pressão
arterial, 260
medição da, 259
normal, 260
pulmonar, 196
sanguínea, 264
sistêmica, 264
vias básicas envolvidas no controle bulbar da, 265
transmural elevada, edema pulmonar de, 213
venosa jugular, 237
elevada, 237, 253
formas de onda da, em doença cardíaca, 252
Princípio de Bernoulli, 258
Procainamida, *231*
Pró-colágeno tipo I, reunião molecular do, *10*
Produto de Amadori, 453
Pró-glucagon, produtos peptídios do, *442*
Pró-insulina, 438
Projeto genoma humano, impacto do, 24
Prolactina, 468
Prolactinoma, 475
Pró-opiomelanocortina e ACTH, 467
*Propionibacterium acnes*, 182
Propriocepção e sensibilidade vibratória, 138
Pró-renina, 509
Prostaciclina, 262
Prostaglandinas, 262
Próstata, 574
crescimento da, relacionado com a idade, 571
estrutura da, 571
hiperplasia benigna da, 570
limites anatômicos da, 558
músculo liso da, 574
receptores adrenérgicos da, 574
regulação hormonal do crescimento da, 571
Proteassomo, 149
Proteína(s), 307, 499
acinar, hipersecreção de, 379
adesivas e proteolíticas do estroma, 80
C, 119

ativada, resistência a, 119
deficiência de, 119
de ligação, 307
ao androgênio, 561
de ácidos graxos, 307
papel na produção de, 341
do citoesqueleto, 148
metabolismo das, 337, 344
plasmáticas, 338
síntese e secreção das, 338
diminuição na, 346
precursora do β-amilóide, 154
S, 119
deficiência de, 119
sintetizadas pelo fígado, 339
tirosinofosfatase, 447
transportadoras de glicose, 438
Proteinocinase, 453
Proteinúria, 455
Prótons, bomba de, 112
inibidores da, 301
Proto-oncogenes, 76, 78
mecanismo de ativação, 76
Prova(s)
de função hepática, 342
de função pulmonar, 209
defeitos obstrutivos nas, 203
Prurido, 344
Pseudocistos, 376
pancreáticos agudos, 376
Pseudodemência, 153
Pseudo-hermafroditismo, 546
Pseudo-hipoaldosteronismo, 529
Pseudo-hiponatremia, 481
causas de, 481
Pseudo-hipoparatireoidismo, 425, 427
Psoríase, 166 (*v. t.* Dermatite psoriasiforme)
características histopatológicas da, 168
fatores que induzem ou agravam a, 168
variantes da, 169
vulgar, 168
Puberdade, 536, *562*
Pulmão(ões), *192*
componentes do, 187
interação das propriedades volume-pressão dos, 192
volumes, capacidades e a espirografia normal dos, 190
Pulso(s)
de Corrigan, 242
de Quincke, 242
hiperdinâmicos, 242
paradoxal, 203, 253
venoso jugular, exame do, 238
Pupilas, *141*
Purkinje, fibras de, 221
Púrpura palpável, 175
Pústula, 165

## Q

QT longo, síndrome de, 231
Quadrantanopsia, 142
homônima, 140
Queimaduras, choque por, 276
Quiasma óptico, 139
Quilomícrons, 268, 308
Quimiocinas, 37, *373*
Quimioterapia, 566
Quimiotripsina, 307, 369
Quincke, pulso de, 242
Quinidina, *231*

## R

Radiações ópticas, 140
Radicais livres, 148
Radiculopatia, 138
Radioterapia, 566
RANK-L, 416
Ranvier, nodos de, 127
Raquitismo, 433
hereditário, 433
Reabsorção tubular, 390
Reação(ões)
cromafim, 279
do complemento, seqüência da, 54
liquenóides, fármacos que induzem, 170
medicamentosas idiossincráticas, 352
Realimentação, *264*
Reatividade alérgica, síntese de IgE na, 35
Recém-nascido, tecido cromafim
extra-supra-renal no, *279*
Receptor(es)
adrenérgicos, 574
da próstata, 574
efeitos fisiológicos das catecolaminas sobre os, 281
de androgênio, 80
de células T, 32
de estrogênio, 80
de histamina, antagonistas dos, 302
de hormônio tireoestimulante, 487
de insulina, 439
modelo do, 441
de transferrina, 341
dos fatores de crescimento, 79
ionotrópicos, 147
metabotrópicos, 147
muscarínicos, 295
nicotínicos, 295
nucleares de hormônio, 80
tirosinocinase do fator de crescimento, 79
varredores do tipo *scavenger*, 266
Reed-Sternberg, células de, 93
Refetoff, síndrome de, 487
Reflexo(s)
da deglutição, 299
de estiramento miotático, 128
peristáltico, 309
do intestino delgado, 311
pupilar a luz, bases anatômicas do, 142
vagovagais, 299, 303
Refluxo, 238
esofágico, doença do, 315
hepatojugular, 238
Relação de Frank-Starling, 227
Relaxamento muscular, *311*
Renina, 392, 509
Resistência
à insulina, 444
vascular sistêmica, 71
Resistina, 448
Respiração, 200
controle da, 198
estímulo sensorial, 198
respostas integradas, 199
situações especiais, 200
de Kussmaul, 450
trabalho de, 193
minimizando o, 194
Resposta(s)
humoral, 31
imunes, 34
de hipersensibilidade, 34
normal, 31
Restos nucleares neutrofílicos, *176*
Retenção
renal de sódio, 349
urinária, 575
Retículo endoplasmático agranular, *147*, *336*
Reticulócitos, variação cíclica regular dos, *115*
Retina, descolamento da, 454
Retinoblastoma, *88*
Retinopatia, 271
diabética, 455
hipertensiva, 271
não-proliferativa, 454
proliferativa, 452
Retroalimentação
hormonal, distúrbios da, 549
intestinal, esvaziamento gástrico por, 305
neuroendócrino reprodutivo feminino, 538
regulação por, 303
túbulo-glomerular, 393
Retroperitônio, vasos e órgãos do, *390*
Ribonuclease, 369
Rim(ns)
alterações da estrutura e função do, 394
anatomia, histologia e biologia celular do, 389
estrutura do, 391
e função normal, 389
Rinite alérgica, 36
etiologia, 36
manifestações clínicas, 37
congestão nasal, 38
determinações *in vivo* ou *in vitro* das IgE alergênio-específicas, 38
espirros, prurido e secreção excessiva de muco, 37
hiper-reatividade das vias respiratórias, 38
otite média serosa, 39
redução da qualidade de vida relacionada com a saúde, 38
sinusite, 39
patogenia, 36
patologia, 36
Rinne, teste de, 143
Rinorréia aquosa, *37*
RNA, 147
Ruídos respiratórios e expiratórios rudes, 206

## S

Sal, sensibilidade ao, e hipertensão, 272
Sangramento, 289
diverticular, 328
tempo de, teste do, 118
vaginal anormal, 547, 551
causas de, 548
etiologia, 547
manifestações clínicas, 552
patologia e patogênese, 551
Sangue, 98
arterial, gases do, 206
elementos celulares do, 98
eritrócitos, 99
granulócitos-neutrófilos, eosinófilos e basófilos, 100
leucócitos, monócitos e linfócitos, 101
medula óssea e hematopoiese, 98
plaquetas, 102
esfregaço de, 100
aspecto dos eritróticos no, e anemia, 106
fino, 99, 100
Santorini, ducto de, 367
SAPHO, síndrome de, 182
Sarcoidose, 180, *423*
Sarcoma(s), 81, *88*, 89
de Kaposi, 48
Schmidt, síndrome de, 426
Schwann, células de, *125*, 127
Schwannoma, *88*
Secreção, 290, 308
de ácido gástrico, 300
estimulantes e inibidores, 301
mecanismos moleculares, 300

regulação integrada, 303
tipos de, 304
de bile, distúrbios da, 344
do suco pancreático, regulação da, 368
excessiva de muco, 37
Secretagogos, 309
luminais, 309
neurotransmissores, 309
parácrinos, 309
Secretina, 295, 305, 368
Segundos-mensageiros intracelulares, 125
Sêmen, 558
análise do, 568
Sensibilidade, 272
ao sal e hipertensão, 272
discriminativa, 138
perda da, 138
vibratória, propriocepção e, 138
Sensor de glicose, 438
Sepse, 289
definição clínica de, 70
e choque séptico, 70
apresentação clínica, 70
etiologia, 70
manifestações clínicas, 72
patogenia, 70
alterações hemodinâmicas, 70
disfunção vascular e de múltiplos órgãos, 72
grave, 70
Serina protease, 80
Serina-treonina cinase, 79
Serotonina, 296
Sertoli, células de, 557
Sexo, 534
fenotípico, 534
gonadal, 534
Sheehan, síndrome de, 477, 549
Sibilos, 203, 206
Sinal
de Brudzinski, 63
de Chvostek, 427
de DeMusset, 242
de Kernig, 63
de Müller, 242
de Trousseau, 427
Sinapse, 124, 241, 276
postural, 277
Síndrome(s)
androgenital, 511
associadas a hepatite, 350
associadas a tumores das células das ilhotas, 459
carcinóide, 87
da angústia respiratória aguda, 72
da imunodeficiência adquirida (*v.* AIDS)
da insuficiência poliglandular, 495
da neoplasia endócrina múltipla, 421
da resposta inflamatória sistêmica, 70
de Asherman, 546
de Brow-Séquard, 138
de Chédiak-Higashi, 55
de Cushing, 511
causas da, 513
diagnóstico, 518
etiologia, 511
do ACTH ectópico, 512
do CRH ectópico, 512
hiperplasia macrononudal da supra-renal, 513
hiperplasia micronodular da supra-renal, 513
hipersecreção do CRH pelo hipotálamo, 511
hipofisária, 511
tumores funcionantes do córtex supra-renal, 512
fisiopatologia, 513
investigação diagnóstica da, 516
manifestações clínicas da, 512, 516
de DiGeorge, 426 (*v. t.* Aplasia congênita do timo)
de disgenesia gonadal, 546
de Down, 2, 19
fisiopatologia, 21
fundamentos genéticos, 23
manifestações clínicas, 19
mecanismos que levam à, 21
região crítica da, 24
relação da, com a idade maternal, 21
risco de, dependendo do sexo e cariótipo dos pais, 23
de esmagamento, 276
de Fanconi, 433
de função aberrante na doença hepática, 343
de genes contíguos, 23
de herniação, bases anatômicas das, 145
de hipotonia, 480
de Horner, 141
de Kallmann, 567
de Lambert-Eaton, 129
de Langer-Gideon, 24
de Liddle, 272
de McCune-Albright, 474
de Miller-Dieker, 24
de Nelson, 476
de Prader-Willi, 24
de QT longo, 231
de Refetoff, 487
de SAPHO, 182
de Schmidt, 426
de secreção inadequada de vasopressina, 480
de Sheehan, 477, 549
de Sjögren, 586
de Stevens-Johnson, 172
de Turner, 546
de vasculites, classificação, 583
de Waterhouse-Friderichsen, 521
de Wolff-Parkinson-White, 230
de Zollinger-Ellison, 302
do anticorpo antifosfolipídico, 522
do esvaziamento gástrico, 305
do intestino irritável, 312, 329
do lobo frontal, 145
do retardamento mental associado ao X frágil, 2, 15
fisiopatologia, 16
manifestações clínicas, 16
princípios genéticos, 17
dos cílios imóveis, 566
dos ovários policísticos, 544
manifestações da, 550
genéticas, 283
associadas ao câncer do pâncreas, 385
associadas ao feocromocitoma, 283
hepatorrenal, 362
metabólica, 274, 456
miastênica, 129
mielodisplásica, 93, 105
nefrótica, 397, 404, 406
paraneoplásicas, 94
poliendócrina auto-imune, 521
pós-gastrectomia, 312
pré-menstrual, 552
WAGR, 24
X, 274
Sinusóides, 334
Siringomielia, 138
Sistema(s)
cardiovascular, regulação do, 260
auto-regulação, 261
controle neural via sistema vasomotor simpático, 264
hormônios circulantes que afetam o músculo liso vascular, 263
metabólitos vasodilatadores, 260
substâncias secretadas pelo endotélio, 262
vasodilatador simpático, 265
complemento, 29, 54
de coagulação e sistema trombolítico, equilíbrio entre eles, 103
de condução do coração, 224
motor, 128
cérebro, 132
neurônios motores, 128
inferiores e músculos esqueléticos, 128
superiores, 130
núcleos da base, 133
portal-hipofisário, 465
renina-angiotensina, 509
anormalidade do, 272
reprodutor masculino, controle endócrino do, 560
somatossensorial, 135
anatomia, 135
fisiologia, 137
trombolítico, 104
e sistema de coagulação e, atividade equilibrada entre eles, 103
vascular, estrutura e funcionamento normais do, 256
vasodilatador simpático, 265
Sistema imune, *83*
desenvolvimento do, a partir da célula-tronco, 102
falha do, 83
Sistema imune, distúrbios do, **27-49**
anatomia, 27
células, 27
mediadores inflamatórios, 29
órgãos, 28
estrutura e função normais, 27
fisiologia, 30
antígenos, 30
ativação dos linfócitos B, 33
células efetoras CD8, 33
estrutura e função do anticorpo, 33
imunidades inata e adaptativa, 30
mecanismos da inflamação, 34
mecanismos humorais da eliminação do antígeno, 33
processamento e apresentação do antígeno, 31
reconhecimento e ativação dos linfócitos T, 32
resposta imune, 30
de hipersensibilidade, 34
síntese de IgE na reatividade alérgica, 35
fisiopatologia de, 36
AIDS, 44
manifestações clínicas, 46
patologia e patogenia, 44
anormalidades enzimáticas, 42
doenças de imunodeficiência primária, 39
falhas do desenvolvimento inicial da maturação celular, 41
agamaglobulinemia ligada ao X, 42
aplasia congênita do timo, 41
doença da imunodeficiência combinada grave, 41
resposta anormal às citocinas, 44
resposta de proliferação e diferenciação anormais, 43
rinite alérgica, 36

etiologia, 36
manifestações clínicas, 37
patologia e patogenia, 36
Sistema nervoso, 188
entérico, 289, 295
periférico, 125
pulmonar, 188
Sistema nervoso, distúrbios do, **124-162**
estrutura e funções normais, 124
fisiopatologia, 146
acidente vascular encefálico, 155
excitotoxicidade, 159
hemorragias cerebrais, 157
irrigação sanguínea, 156
isquêmico, 156
manifestações clínicas, 155
demência e doença de Alzheimer, 153
doenças, 146
de Parkinson, 148
dos neurônios motores, 146
epilepsia, 151
miastenia gravis, 150
histologia e biologia celular, 124
astrócitos, 126
micróglia, 127
neurônios, 124
oligodendrócitos e células de Schwann, 127
neuroanatomia funcional, 128
audição e equilíbrio, 143
consciência, alerta e cognição, 144
sistema motor, 128
cérebro, 132
neurônios motores inferiores, 128
neurônios motores superiores, 130
núcleos da base, 133
sistema somatossensorial, 135
anatomia, 135
fisiologia, 137
visão e controle dos movimentos oculares, 139
Sjögren, síndrome de, 586
Sódio, 348
equilíbrio do, e da água, 348
retenção renal de, 349
Somatomamotrofina coriônica humana, 541
Somatostatina, 296, 303, 442
Somatostatinoma, 460
Somatotrofina coriônica humana, 539
Somogyi, fenômeno de, 452
Sono, 144
Sons de Korotkoff, 260
Sopros cardíacos, 238
Sorbitol, via do, *453*
*Southern blot*, 92
Starling, forças de, 260
Stevens-Johnson, síndrome de, 172
Substância(s)
inibidora mülleriana, 534
secretadas pelo endotélio, 262
Suco pancreático, 367
composição do, 367
funções digestivas do, 369
secreção do, regulação da, 368
Sudorese gustativa, 458
Sulfato de diidroepiandrostenediona, 529
Sulfoniluréias, 460
Superóxido de cobre-zinco citosólica, desmutase do, 148
Supra-renal, hiperplasia congênita da, 273
Surdez, 143
central, 143
de condução, 143
neurossensorial, 143
Surfactante, 187

**T**

Tálamo, *144*
Talassemias, 105
Tampão plaquetário, 102
Tamponamento cardíaco, 252, 277
Taquiarritmias reentrante, *231*
Taquicardia, 203, 230, 458
supraventricular, 233
Taquipnéia, 203, 209
Tecido(s)
cromafim extra-supra-renal no recém-nascido, 279
ectodérmicos, 81
endodérmicos, 81
linfóides entéricos, 29
mesodérmicos, 81, 82
Tempestade tireoidiana, 493
Tempo de sangramento, teste do, 118
Tensão arterial, regulação renal da, 392
Tentório, *145*
Teratomas maduros, 89
Terminação sináptica, ilustração, *126*
Testes(s)
de estimulação, 470
de função pulmonar, 206
de função tireoidiana anormal, 499
de Rinne, 143
de supressão noturna com dexametasona, 519
de Weber, 143
do tempo de sangramento, 118
laboratoriais para o processo de coagulação, 104
pós-coito, 568
Testículo(s), 557
câncer de, 89
corte esquemático do, 558
Testosterona, 534, 557
biossíntese e metabolismo da, 559
níveis plasmáticos de, 560
Tetania, 427
hipocalcêmica, 428
Timo, 28
aplasia congênita do, 41
Tinido, 143
Tireoglobulina, 484
anticorpo da, 489
Tireóide, 429
carcinoma medular da, 284, 429
doenças da, 484-502
estrutura e função normais, 484
anatomia, 484
fisiologia, 484
efeitos dos hormônios tireoidianos, 488
formação e secreção dos hormônios tireoidianos, 484
mecanismos de ação dos hormônos tireoidianos, 487
regulação da secreção tireoidiana, 487
fisiopatologia, 489
bócio, 497
hipertireoidismo, 489
hipotireoidismo, 493
nódulos e neoplasias tireoidianos, 498
testes da função tireoidiana anormal, 499
histologia, 484
Tireoidite de Hashimoto, 495
Tireotrofina, 468, 484
Tirosina, *13*
hidroxilase, 14
Tiroxina, 484, 485
Tofos, formação de, 582
Tórax, pápulas pardo-avermelhadas no, *180*
*Torsades de pointes*, *231*
Tosse, 203, 209
produtiva, 206
Toxicose $T_3$, 490
Toxinas, 566
Toxoplasmose, 47
Trabalho de respiração, 193
Transcortina, 504
Transferrina, 109, 341
receptor de, 341
Translocação
cromossômica, 76
robertsoniana, 19
Transmissão neuromuscular, distúrbios da, *129*
Transtiretina, 486
Trato(s)
corticobulbar, 128, 131
corticoespinhal, 128, 131
digestivo, 292
espinhal, núcleo do, 137
espinotalâmicos laterais, 136
gastrintestinal, produtos secretores do, 297
genital, infecções do, 566
óptico, 139
piramidal, 131
Trato reprodutivo, distúrbios do, **533-577**
feminino, 533-556
da diferenciação sexual, 546
da função central hipotálamo-hipofisária, 544
da gravidez, 544
da mama, 546
do ovário, 544
do útero, tubas uterinas e vagina, 544
estrutura e função normais, 533
anatomia, 533
ciclo menstrual, 536
diferenciação sexual e maturação de tecidos dependentes de estrogênio, 533
fisiologia dos esteróides ovarianos, 538
gravidez, 539
lactação, 541
menopausa, 543
puberdade, 536
fisiopatologia, 546
infertilidade, 552
menstruais, 546
amenorréia, 547
dismenorréia, 551
etiologia, 546
manifestações clínicas, 552
patologia e patogênese, 547
sangramento vaginal anormal, 551
pré-eclâmpsia e eclâmpsia, 553
masculino, distúrbios do, 557-577
anatomia e histologia, 557
estrutura e função normais, 557
fisiologia, 558
fisiopatologia dos, 562
hiperplasia benigna da próstata, 570
infertilidade, 562
etiologia, 562
manifestações clínicas, 567
patogênese, 563
patologia, 563
regulação da secreção de androgênio e controle da função testicular, 560
Tremor intencional, 133
Trifosfato de adenosina, *338*
Triiodotironina, 484
reversa, 486
Tripsina, 307, 369
Tripsinogênio catiônico, gene do, 370
Triptofano, *14*

Trissomia do 21, 19
aspectos fenotípicos da, 20
Trombina, 102
Trombocitemia essencial, 107
Trombocitopenia, 102, 106, 117
imune associada a fármacos, 116
etiologia, 116
manifestações clínicas, 118
patogenia, 116
patologia, 117
induzida por heparina, 117
fármacos que causam, 116
Trombocitose, 107
Tromboembolias pulmonares, resolução das, tratadas com heparina, *218*
Tromboplastina, 104
Trombopoiese, 98
Trombopoietina, 98
Trombose, 118
fatores predisponentes a, na gravidez, 545
induzida por heparina, 117
venosa, 214
fatores de risco para, 214
profunda pós-operatória, risco de, 215
Tromboxanos, 262
Tronco cerebral, *144*
compressão do, 145
e suas projeções ascendentes ao tálamo e aos hemisférios cerebrais, 144
sistema de ativação reticular do, 144
Tropomiosina, *229*
Troponina C, *229*
Trousseau, sinal de, 427
Tubas uterinas, 533, 544
Tuberculose supra-renal, 521
Túbulo, 389
renal, 389
seminífero, 561
Tumor(es)
carcinóide, 87
de origem embriônica, 89
cerebrais, 159
intracranianos, 88
de células germinativas, 88
de Wilms, 24, 88
funcionantes do córtex supra-renal, 512
genes supressores tumorais representativos inativos em, 77
hipofisário, sintomas variados do, 475
neuroendócrinos, 88
oncogenes representativos ativados em, 76
pancreáticos secretores de hormônios, 460
Turner, síndrome de, 546

## U

Úlcera(s), 316
duodenal, 312, 318
gástrica, 312, 316
pépticas, 312
Ultra-sonografia transretal, 570
Uréia, ciclo da, *338*
Uremia, 401
anormalidades clínicas na, 400
patogênese da, 401
Ureter, obstrução do, 272
Útero, 533
distúrbios do, 544
pontos de referência do, e órgãos adjacentes, 534

## V

Vagina, 533, 544
Vagotomia, 312
Valsalva, manobra de, 241
Valva, 240
aórtica, 227
patogênese da colonização bacteriana da, 59
pulmonar, 240
Varfarina, 103
Varicoceles, 566
Varizes, 363
esofágicas, 343
gastresofágicas e sangramento, 363
Vasculite, 175
cerebral, 63
confronto entre, por complexos imunes e poliarterite nodosa, 583
dos pequenos vasos cutâneos, 583
leucocitoclástica, 175
características histopatológicas da, 176
por complexos imunes, 582
manifestações clínicas da, 583
por hipersensibilidade, 582
síndrome de, classificação, 583
Vasoconstrição pulmonar hipóxica, 195
Vasodilatação esplâncnica, *362*
Vasodilatadores, 262
Vasopressina, 391, 469
síndromes de secreção inadequada de, 480
Vasos, 583
arteriais, 256
cutâneos, 583
e órgãos do retroperitônio, 390
sanguíneos sistêmicos, 257
Vater, ampola de, 367
Veia(s)
cava, 257
porta, 333
vênulas e, 257
Veneno de hera, dermatite alérgica por, *176*
Venografia, 570
Ventilação-perfusão, 194
associação, 195
distribuição, 194
mensuração da, 217
mudanças nas relações, 216
Ventrículo esquerdo, alça pressão-volume para o, *227*
Vênula(s)
cutânea, 176
e veias, 257
Vertigem, 143
Vesícula(s), 165
biliar, 305
distúrbios da, 320
doenças da, 305
confluentes, lineares e eruptivas, 176
seminais, 557
Via(s)
oculossimpáticas, 141
respiratória, 188
sensoriais, 137
*Vibrio cholerae, 69*
VIPoma, *459*
Viroses humanas oncogênicas, *78*
Visão e controle dos movimentos oculares, 139
anatomia, 139
fisiologia, 141
Vitamina(s), 419
$B_{12}$, deficiência de, 384
D, 418
ação da, 419
fisiologia, 418
formação e ativação da, 418
Vitiligo, 524
Vítreo, hemorragia do, 454
Vômitos, náuseas e, 250, 374

## W

WAGR, síndrome, *24*
Waterhouse-Friderichsen, síndrome de, 521
Weber, teste de, 143
Werdnig-Hoffman, doença de, 146
Willebrand
doença de von, 107
fator de von, 104
Wilms, tumor de, *24, 88*
Wilson, doença de, 426
Wirsung, ducto de, 367
Wolff-Parkinson-White, síndrome de, 230
Wright, método de coloração de, *100*

## Z

Zimogênio, grânulos de, 367
Zollinger-Ellison, síndrome de, 302
Zona glomerulosa, 503